UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE NECKER ENFANTS-MALADES

ANNEE 1973 N°)

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T EN M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

P A R

Michel H E N R Y

Né le 17 JUILLET 1939

à ANTIBES - (Alpes - Maritimes)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE sur

# "UTILISATION EN CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE DU FENTANYL EN RESPIRATION SPONTANEE"

(A PROPOS DE DEUX SERIES COMPARATIVES)

PRESIDENT : P. CERNEA, Professeur.

UNIVERSITE DE PARIS V

FACULTE DE MEDECINE NECKER ENFANTS-MALADES

ANNEE 1973 N°)

---

T H E S E

POUR LE

D O C T O R A T EN M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

P A R

Michel H E N R Y

Né le 17 JUILLET 1939

à ANTIBES - (Alpes - Maritimes)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE sur

# "UTILISATION EN CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE DU FENTANYL EN RESPIRATION SPONTANEE"

## (A PROPOS DE DEUX SERIES COMPARATIVES)

PRESIDENT : P. CERNEA, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS,

A MES FRERES,

A MA TANTE JEANNE,

A JACQUELINE,

A BISMUTHINE,

A MEDEE,

A Monsieur le Professeur P. CERNEA

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette Thèse,

Qu'il en soit ici respectueusement remercié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE P. VIARS

Avec l'expression de toute notre reconnaissance.

AU DOCTEUR MYRIAM CATHELIN

Avec l'expression de notre profonde gratitude.

AU DOCTEUR JEANINE GOUTORBE,

Avec l'expression de notre respectueux attachement.

AU DOCTEUR MARIE-CLAUDE PORTA,

Par Mont-Blanc et Azur, par Opus, avec nos remerciements.

AVEC NOS MEILLEURS REMERCIEMENTS,

A Madame Rosemonde MERLANDE,

A Monsieur le Professeur MASPETIOL,

Au Docteur Jean C L E R C,

Aux Médecins, Chirurgiens et infirmières de l'Hôpital Christ-Roi de Québec.

# P L A N

I - INTRODUCTION

II - PHARMACOLOGIE :

1 - Pharmacologie du Fentanyl

2 - Pharmacologie du Dropéridol

3 - Pharmacologie de l'association Dropéridol-Fentanyl

4 - Justification pharmacologique de l'emploi de ces substances.

III - ETUDE CLINIQUE :

1 - Introduction

2 - Protocole anesthésique

3 - Analyse statistique des résultats

4 - Analyse comparative des résultats

5 - Remarques

IV - DISCUSSION

V - CONCLUSION

*

* *

# I - INTRODUCTION

# I - INTRODUCTION

"Alors l'Eternel Dieu fit tomber un profond sommeil sur l'homme qui s'endormit", lit-on dans la Genèse à propos du prélèvement de côte qui nous valut la femme. Depuis, en tous cas depuis des époques très reculées, l'homme cherche à connaître, à comprendre et à supprimer sa douleur. Il continue de prélever des côtes ... sans prétention divine pour, par exemple refaçonner l'arcade d'un maxillaire inférieur ...

Effectué dans le Service de Stomatologie de la Salpétrière et dans le cadre d'une contribution à l'étude des analgésiques centraux, notre propos est de rapporter ici les résultats de 2 séries de cinquante anesthésies générales réalisées respectivement avec un analgésique puissant le citrate de Fentanyl et avec l'association d'un neuroleptique, le déhydrobenzopéridol, et ce même analgésique.

Le but principal de ce travail est de voir quelle possibilité il y a à préserver une respiration spontanée après administration de doses répétées minimes et suffisantes de l'analgésique central considéré.

Le choix des interventions en stomatologie et chirurgie maxillo-faciale a été guidé par plusieurs considérations :

- Il s'agit d'une chirurgie souvent douloureuse et sanglante nécessitant une analgésie parfaite - les

interventions sont souvent brèves nécessitant donc une anesthésie générale vite réversible. Enfin et surtout le siège des interventions étant toujours au voisinage immédiat du tube endotrachéal, il en découle pour l'anesthésiste une surveillance impérieuse et constante et précise du va et vient respiratoire si bien que les interventions sont en général effectuées en ventilation spontanée ou assistées manuellement.

Après un bref rappel des propriétés pharmacologiques de l'analgésique et du neuroleptique seront successivement développés :

- le protocole anesthésique,
- les doses minima utilisées,
- les modifications ventilatoires et circulatoires observées au cours de l'anesthésie (sous forme de tableaux et de courbes),
- les modifications diverses observées inhérentes à une anesthésie toujours "limite".
- une analyse détaillée dans chacune des deux séries et une étude comparative des résultats obtenus :

.- A la suite et en dépit de la confirmation quasi absolue de l'impossibilité de telles anesthésies générales sous ventilation spontanée, nous essayerons de dégager les avantages et les limites d'une composante analgésique majeure.

*
* *

# II - PHARMACOLOGIE

# P H A R M A C O L O G I E

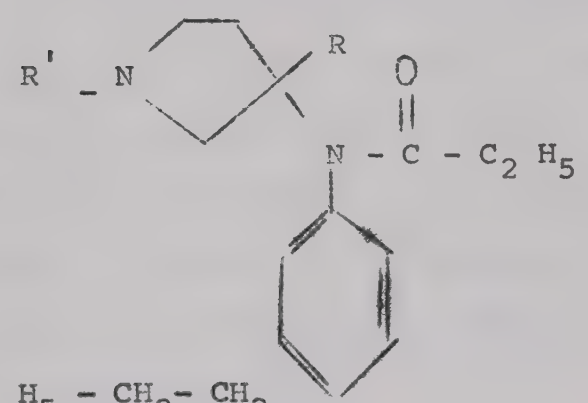
## 1 - PHARMACOLOGIE DU FENTANYL

Le FENTANYL* (PHENTANYL ou R. 4263) est un analgésique morphinomimétique synthétisé par JANSSEN en 1962.

### 1 .- CHIMIE

Il dérive au départ de l'anilino-4-pipéridine (structure à deux noyaux). Le noyau pipéridine est commun à de nombreux analgésiques centraux, parmi lesquels la morphine.

Le Fentanyl possède la structure suivante :



R = H

R' = $C_6 H_5 - CH_2 - CH_2$

### 2 .- PROPRIETES PHYSIQUES

C'est une base fondant à 83 - 85° C très peu soluble dans l'eau. On utilise le citrate diacide qui est assez soluble dans l'eau (2,5 %), stable à la lumière et à l'air et non hygroscopique.

Le poids moléculaire du Fentanyl est de 528,59 et son point de fusion 149 - 151° Celsius.

## 3 .- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

La Pharmacologie du Fentanyl pourrait se résumer ainsi : c'est un morphinique typique, mais beaucoup plus puissant que la morphine et qui a une action beaucoup plus courte. Nous allons cependant essayer à l'aide de quelques résultats expérimentaux, de préciser cette position notamment quant à l'action des morphiniques sur le système nerveux central et sur l'appareil respiratoire.

### A - ACTION ANALGESIQUE

Rien ne semble plus difficile à étudier, analyser et mesurer que la douleur. A la suite, il faut exercer un certain esprit critique envers les expérimentations et analyser les résultats avec prudence.

#### - 1 - Action analgésique chez l'animal

Quelle que soit la méthode algésimétrique utilisée (plaque chauffante, stimulation de la pulpe dentaire, etc ...) et l'espèce animale, les rapports entre les doses analgésiques du Fentanyl, de la morphine et des autres morphinomimétiques sont à peu près les mêmes :

INTENSITE D'ACTION

| SUBSTANCES | DE 50 ANALGESIE | Coef.de SECURITE |
|---|---|---|
| FENTANYL | 0,05 | 779 |
| PHENOPERIDINE | 0,33 | 333 |
| DEXTROMORAMIDE | 0,53 | 190 |
| MORPHINE | 10,7 | 32 |
| PETHIDINE | 23 | 7 |

Activités analgésiques comparées chez la Souris (en mg/kg par voie sous-cutanée) d'après M. SABATHIE.

- DE 50 représentant les doses équianalgésiques entraînant un prolongement du temps de réaction à la douleur chez 50 % des animaux.
- La colonne de droite représente, sous le nom de coefficient de sécurité le rapport dose léthale sur dose efficace 50. C'est la marge de sécurité. Elle est nettement plus importante pour le Fentanyl.

CINETIQUE D'ACTION

| | FENTANYL | PHENOPE-RIDINE | DEXTROMO-RAMIDE | PETHIDINE | MORPHINE |
|---|---|---|---|---|---|
| MG/KG/S.C. | 0,05 | 0,33 | 0,53 | 23 | 10,7 |
| DEBUT | 1' | 1,5' | 2' | 2' | 15 |
| MAXIMUM | 4' | 10' | 10' | 15' | 38' |
| DUREE | 17' | 30' | 38' | 47' | 100' |

EFFETS ANALGESIQUES COMPARES CHEZ LA SOURIS

D'après BOUYARD

Le tableau ci-dessus représente les cinétiques comparés de la morphine et des morphinomimétiques aux doses équi-analgésiques.

L'action du Fentanyl est la plus rapide et la plus brève. Chez l'animal, elle apparaît presque immédiate-

-ment, son optimum se situant vers la quatrième, cinquième minute pour se terminer pratiquement au bout d'un quart d'heure.

- 2 - Action analgésique chez l'Homme

S'il est possible de provoquer chez l'animal des réactions attribuées à des phénomènes douloureux, leurs rapports avec les différents types de douleurs humaines peuvent être parfois très lointains. Ce sont donc les seules méthodes d'évaluation clinique de la douleur que l'on peut vraiment qualifier d'algémétriques.

Chez l'homme (d'après SABATHIE), une dose de Fentanyl de 0,4 mg intra-veineuse produit rapidement une analgésie profonde dont le maximum est situé à la deuxième-troisième minute. Le niveau d'analgésie reste profond - 15 à 25 minutes - (analgésie chirurgicale), puis s'atténue pour devenir superficiel en une heure. Au maximum de son activité il se montre dix fois plus puissant que la morphine.

- 3 - Mode d'action

La douleur ne se définit pas de manière satisfaisante. Pour LITTRE "c'est une impression anormale et pénible reçue par une partie vivante et perçue par le cerveau". Pour les acupuncteurs, elle est dûe à "une énergie perverse".

Pour WOLFF, HARDY et GOODELL, la douleur apparaît comme un phénomène complexe composé entre autres d'une perception mesurable et d'un ensemble de réactions qui jouent un rôle primordial dans l'entité pathologique qui est la douleur.

Le mode d'action des morphinomimétiques est encore mystérieux. La différence apparente des sensibilités des divers centres à l'égard des morphiniques peut s'expliquer en partie en invoquant un argument de diffusion. Ainsi, les effets dépresseurs apparaissent en général plus rapidement que l'effet analgésique (SWERDLOW-FOLDES).

Cette action analgésique des morphinomimétiques serait liée à une diminution de la réaction affective à la douleur bien plus qu'à la diminution de la perception douloureuse bien que celle-ci ne soit pas contestable et que les morphiniques élèvent effectivement le seuil de la douleur spontanée et provoquée.

CHARPENTIER déduit que l'action analgésique des morphiniques est nettement plus accusée à l'égard des manifestations réactionnelles qui font intervenir un niveau d'intégration supérieur. Ceci corrobore les travaux de HOUDE et WIKLER et de WINTER et FLATAKER, qui suggéraient que la Morphine tout en ayant une action médullaire non négligeable agit essentiellement sur les composantes les plus hautes des réactions à la douleur en les déprimant.

En fait, les opiacés déprimeraient une réaction d'alarme anticipative plutôt qu'une réaction à proprement parler douloureuse. Ce qui a fait dire à JACOB : "Les opiacés comptent parmi leurs propriétés celles de déprimer les réactions à des stimuli non pas seulement et nécessairement douloureux, mais simplement nociceptifs" ... l'analgésie pouvant s'exprimer comme une non réactivité à la douleur réelle, imminente ou attendue.

Enfin, la morphine déprime également les réactions de nature neuro-végétative que l'organisme oppose à la douleur.

Il ne semble donc pas possible de séparer les effets analgésiques des effets psycho-dysleptiques des morphinomimétiques.

Il ne semble pas non plus possible de séparer l'analgésie de la dépression respiratoire.

Pour certains auteurs, l'action sur l'analgésie résulterait d'un blocage synaptique des voies afférentes nociceptives au niveau des relais thalamiques et également au niveau du tronc cérébral et des relais spinaux.

- 4 - Mécanisme d'action

Ignorant les mécanismes d'action de la douleur, ceux des analgésiques sont par conséquence difficiles à dégager. Des nombreux travaux consacrés à ce problème, trois hypothèses ont été avancées.

a) - Action de la morphine en relation avec un système cholinergique : Est-ce une action anticholinestérasique ?

CHARPENTIER a apporté des arguments en faveur d'une action au niveau des synapses cholinergiques du cerveau liée à une augmentation de la destruction enzymatique du transmetteur chimique.

b) - Action de la morphine en relation avec un système adrénergique :

La morphine et les morphiniques provoquent une libération d'adrénaline par la médullo-surrénale. L'adrénaline augmente l'action des morphiniques. De même, l'analgésie que provoque la douleur s'expliquerait par une libération importante d'adrénaline au niveau de la médullo-surrénale. L'hypercapnie agirait de la même façon (DUNDEE et collaborateurs).

VOGT enfin a suggéré que l'action analgésique pourrait s'exercer par l'intermédiaire d'une libération de catécholamines au niveau du système nerveux central.

JACOB conclut qu'il est encore impossible de savoir "à quel titre, anticipation ou au contraire réaction, l'adrénaline intervient dans l'analgésie morphinique".

Pour SCHNEIDER, les réactions à un stimulus douloureux ont pour substrat les deux systèmes adrénergique et cholinergique.

- 5 - Lieux d'action du Fentanyl

Il est mal précisé. Il est cependant certain que l'une des principales actions porte sur les lobes frontaux et le diencéphale.

a) - Action centrale

Les sites centraux de l'action antinociceptive de la morphine et du fentanyl ont été étudiés par injection de ces substances dans le système ventriculaire entier et dans ses parties séparées. La réponse nociceptive étudiée était la réaction de léchage après stimulation électrique de la pulpe dentaire du lapin ; les sites les plus efficaces ont été situés dans la fosse rhomboïde et dans les structures voisines.

b) - Action sur la moelle épinière

Les enregistrements cellulaires effectués récemment par IWATA et SUKE chez les Chats spinalisés en $C_1$, ont très clairement montré l'existence, après administration de Fentanyl, d'un effet inhibiteur direct de l'activité spontanée et de la réponse à un stimulus douloureux des unités de la corne dorsale susceptible de jouer un rôle important dans la transmission des stimuli nociceptifs (des résultats semblables ont été observés par WYON-MALLARD en 1972 avec la Phénopéridine et avec la Morphine par CONSEILLER et coll.).

Des nombreux travaux consacrés à l'étude du niveau d'action des morphiniques, un des aspects les plus frappants est qu'ils agissent surtout sur les systèmes complexes, ceux qui font intervenir un nombre important de synapses. Pour MOORE et Coll., les centres sur lesquels agissent les morphiniques sont situés au voisinage des ventricules cérébraux. Quant à la localisation et la nature des récepteurs morphiniques, peu de faits ont encore été précisés sur ce problème.

## B - ACTION SUR L'APPAREIL RESPIRATOIRE

L'action des morphiniques sur la respiration, qui consiste en une dépression importante allant jusqu'à l'apnée, et ceci aux doses utilisées en clinique, est une action complexe, faisant intervenir des mécanismes centraux et périphériques.

### - 1 - Effets respiratoires chez l'animal

(J.F. GARDOCKI et J. YELNOSKY)

Ce citrate de Fentanyl en injections intraveineuses de 0,010-0,040 mg/kg chez le Chien amène une diminution du volume respiratoire par minute. La diminution immédiate du volume par minute est dûe tant à la réduction de la fréquence respiratoire qu'à celle du volume respiratoire. Après une à deux minutes, la réduction du volume par minute résulte soit de la diminution de la fréquence respiratoire, soit de la diminution de la profondeur des respirations. La dépression maximum est observée dans la minute qui suit l'injection de citrate de Fentanyl et une

récupération notable apparaît dans les cinq minutes. Il y a un effet hypertensif de courte durée associé à une dépression respiratoire marquée. Cet effet hypertensif n'est pas observé chez les Chiens ventilés artificiellement, et par conséquent, cette réaction est considérée comme la manifestation d'une réaction sympatique secondaire à l'hypoxie.

EFFETS DU CITRATE DE FENTANYL ET DE LA MORPHINE

SUR LE VOLUME RESPIRATOIRE PAR MINUTE CHEZ

LES CHIENS ANESTHESIES

| SUBSTANCES | Nbre de CHIENS | DOSE I.V. (mg/kg) | DIMINUTION MOYENNE EN % DU VOLUME PAR MINUTE - TEMPS EN MINUTES APRES INJECTION DE LA SUBSTANCE | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | 1' | 5' | 10' |
| CITRATE DE FENTANYL | 6 | 0,01 | 51,2 | 17,1 | 9,0 |
| | | 0,02 | 83,6 | 28,8 | 16,6 |
| | | 0,04 | 97,6 | 29,5 | 21,2 |
| MORPHINE | 4 | 0,5 | --- | 29,5 | 14,0 |
| | | 2,0 | 27,1 | 27,1 | 36,3 |

- La Nalorphine amène un renversement complet de l'effet dépresseur du Fentanyl.

- Une décharge sympathique survenant comme suite à la dépression respiratoire a été observée (pâleur de la cornée).

- Le mécanisme de la mortalité biphasique observée dans les courbes dose/réponse serait imputable à la dépression respiratoire.

- Les propriétés déprimantes sur la respiration du citrate de fentanyl semblent dûes à un effet central comme il a été observé dans des expériences sur les chats.

- Enfin, la dépression respiratoire n'est pas responsable de l'effet hypotenseur.

## - 2 - Mécanisme d'action

Toutes les mesures effectuées par de nombreux auteurs montrent :

- une dépression des réponses ventilatoires au $CO_2$ ;
- un déplacement vers la droite de la courbe de la $pCO_2$ alvéolaire ;
- une diminution éventuelle de la pente de cette courbe.

### a) - Action des morphiniques sur les centres respiratoires

-.- Les centres expiratoires et inspiratoires des étages inférieurs sont plus difficile à exciter électriquement témoignant d'une nette élévation du seuil d'excitabilité. Mais pour une stimulation efficace, la réponse est normale. Cela explique la faible dépression de l'amplitude des mouvements respiratoires alors que le rythme est très ralenti.

-.- Le centre pneumotaxique est fortement déprimé par les morphinomimétiques et sa stimulation n'est plus suivie de l'accélération respiratoire habituelle.

-.- Le centre apneutique est ainsi très nettement déprimé.

Pour KRUEGER, l'action des opiacés sur les centres respiratoires pourrait être le témoin d'une diminution d'effica-

-cité de ces éléments plus que d'une véritable dépression résultant d'une élévation non spécifique du métabolisme cellulaire, ou d'une diminution du métabolisme neuronal.

Pour SOKOLOFF, l'hypotension provoquée pourrait dans une certaine mesure expliquer l'action dépressive exercée sur les centres respiratoires.

b) - Action sur les afférences de ces centres :

-.- Les afférences vagales sont moins efficaces après stimulation à basse fréquence alors qu'à haute fréquence, la réponse est peu modifiée. Ceci témoigne d'une facilitation des réflexes expiratoires vagaux, qui, par voie de conséquence, retarde le temps inspiratoire.

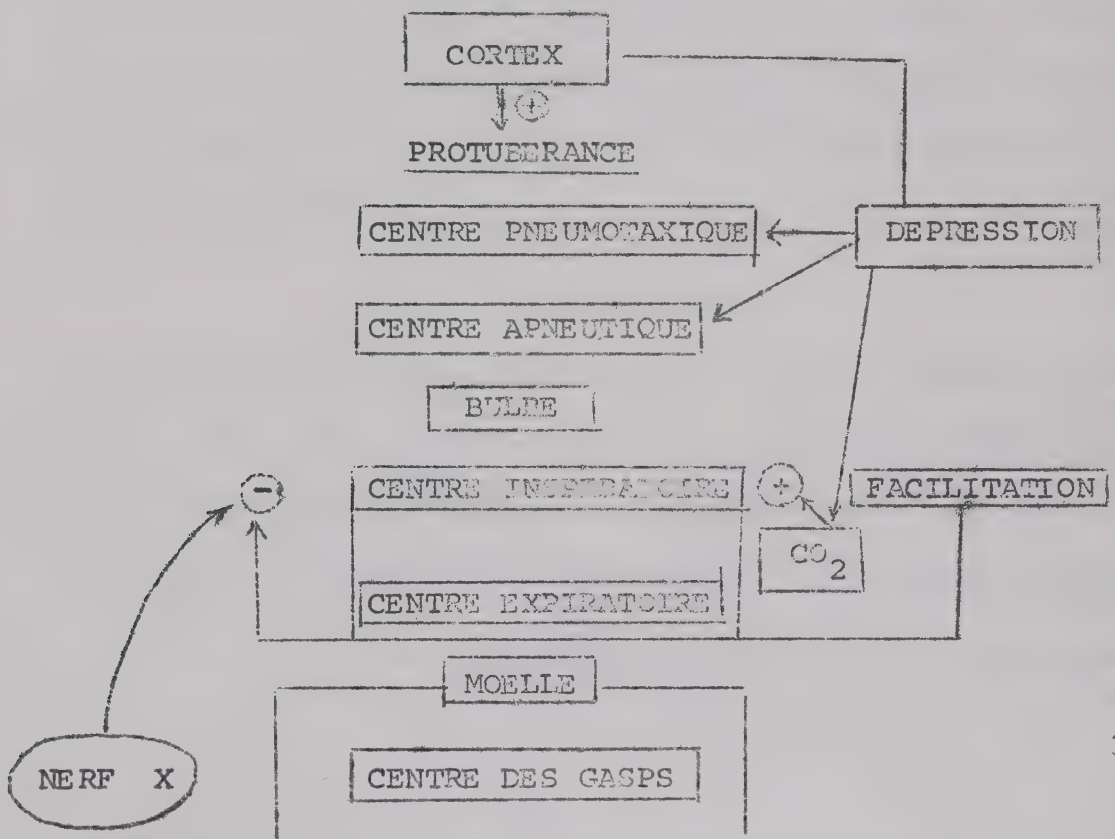
-.- Les afférences corticales au niveau des centres respiratoires sont modifiées. L'administration des morphiniques équivaudrait à une décortication pharmacologique qui supprimerait les mécanismes d'inhibition corticaux et sous-corticaux exercés sur les centres inférieurs. Par ailleurs, les morphiniques pourraient provoquer une modification de la réponse corticale au $CO_2$ qui influencerait la respiration.

-.- L'ensemble de ces phénomènes témoigne probablement d'une dépression des systèmes de facilitation, peut-être parce que d'une façon globale les ensembles de coordination

du tronc cérébral deviennent moins sensibles aux influences d'excitation alors que leur réponse à la plupart des influences inhibitrices est conservée.

-.- A très fortes doses, voisines des doses convulsivantes et toxiques, les morphinomimétiques produisent une stimulation respiratoire. Cette action serait dûe à une stimulation des centres distaux et il faudrait la rapprocher de l'action médullaire des morphiniques.

-.- Enfin, les anomalies du rythme (rythme de Cheyne-Stokes) sont à rapprocher de l'inhibition des interférences corticales et sous-corticales sur les centres inférieurs, qui, de la sorte, ont perdu leurs mécanismes régulateurs.




PRINCIPAUX MECANISMES D'ACTION DES MORPHINOMIMETIQUES SUR LES CENTRES RESPIRATOIRES (d'après P. VIARS)

c) - Action des morphinomimétiques à la périphérie

Ils affectent également un grand nombre des composantes qui interviennent de façon primordiale dans la régulation de la respiration normale.

-.- La plupart des résultats rapportent un effet broncho-constricteur sur l'arbre trachéo-bronchique, dont le mécanisme est encore mal précisé (phénomène vagal, action histamino-libératrice, action directe sur la musculature bronchique).

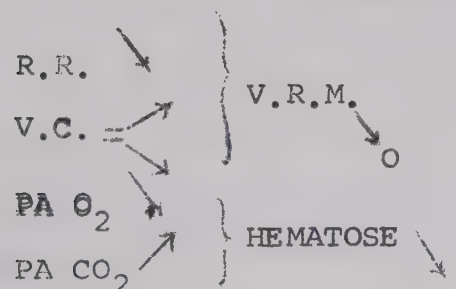
-.- Les morphiniques stimulent les récepteurs pulmonaires sensibles à l'élongation mécanique et qui sont à l'origine de potentiels d'inhibition. Ce réflexe vagal stimulé, pourrait être à l'origine d'une part importante de la bradypnée.

d) - Autres actions

-.- Les morphinomimétiques exercent une action tussiplégique.

-.- Enfin leur action sur les muscles striés peut gêner la motilité thoraco-abdominale par diminution de la compliance et augmentation de la pression intra-pulmonaire.

e) - Actions globales sur la ventilation



PH ↘
RA ↗ } ACIDOSE GAZEUSE

p $CO_2$ alvéolaire
p $O_2$ alvéolaire } déplacement vers la droite de la courbe RR/p$CO_2$ alvéolaire

L'action analgésique et l'action respiratoire semblent donc évoluer parallèlement ; et WIKLER suggère même que l'étude de la transmission nerveuse dans les voies de la douleur puisse faire apparaître une interférence de l'analgésie morphinique avec la dépression respiratoire qui serait ainsi en partie dépendante de l'action précédente.

## C - AUTRES ACTIONS DES MORPHINOMIMETIQUES

Sur le plan pharmacologique, on retrouve avec le Fentanyl tous les autres effets de la morphine.

- Sur le comportement :

L'action est variable en fonction des doses et surtout en fonction de l'espèce animale :Les doses fortes provoquent chez la Souris une hypertonie objectivable par le phénomène de STRAUB. Chez le Rat, on observe une plasticité cataleptique, mais l'aspect des animaux est très différent de celui provoqué par les neuroleptiques ("Lead pipe rigidity" - rigidité en tuyau de plomb - décrite par JANSSEN). Chez le Chien, on observe surtout une ataxie très marquée.

- Sur l'oeil :

L'action est variable : mydriase chez la Souris, le Chat, le Singe ; myosis au contraire chez le Chien et chez l'Homme.

- Sur le coeur :

L'action est complexe et fait intervenir des mécanismes centraux et périphériques.

a) - Action centrale bulbaire

avec stimulation du noyau du vague responsable de bradycardie empêchée par l'administration préalable d'atropine et renforcée par les actions périphériques des morphinomimétiques :

-.- inhibition partielle du système sympatique ;

-.- action anticholinestérasique ;

-.- augmentation de la libération d'adrénaline au niveau des surrénales entraînant par un mécanisme réflexe un accroissement de la bradycardie ;

-.- stimulation des baro-récepteurs du sinus carotidien.

b) - Action cardiaque directe

dont le mécanisme est mal élucidé et qui n'est pas modifiée par l'atropine.

-.- D'après les expériences de YELNESKY et GARDOCKY, réalisées chez le Chien, la bradycardie et l'action dépressive respiratoire apparaissent rapidement. L'injection de 0,1 mg de Fentanyl par kilogramme entraîne une bradycardie presque immédiate, mais assez fugace. La bradypnée par contre est beaucoup plus prolongée.

-.- Sur la pression artérielle, l'injection intraveineuse de Fentanyl entraîne une chute assez nette et assez prolongée de cette dernière. Cette hypotension n'est corrigée ni par les antihistaminiques, ni par la vagotomie, ni par l'atropine. Il faut noter que les doses utilisées dans ces tests cardio-vasculaires représentent environ deux à quatre fois les doses préconisées chez l'Homme.

-.- Sur les muscles lisses : comme la morphine, le fentanyl provoque une contracture des muscles lisses ayant pu être la cause de bronchospasmes chez le Chien, mais qui est surtout marquée au niveau du sphincter d'Oddi. A ce niveau tout au moins l'action spasmogène du Fentanyl est peu ou mal antagonisée par les atropiniques, mais n'apparaît pas en présence de Dropéridol dans les proportions habituelles en Anesthésiologie.

-.- Enfin, l'excitation du centre du vomissement est nettement moins marquée qu'avec la Morphine.

D - METABOLISME

Les dégradations que subit dans l'organisme le Fentanyl sont de siège hépatique. Les produits formés sont pratiquement inactifs. Il sera donc judicieux de prévoir une action plus intense et surtout plus prolongée chez les insuffisants hépatiques.

E - INFLUENCES PHARMACOLOGIQUES DIVERSES EXERCEES SUR LE FENTANYL

De très nombreuses substances interfèrent avec l'action des morphiniques. En Anesthésiologie, un nombre

important de ces interactions joue un rôle notable.

SUBSTANCES PARASYMPATHOLYTIQUES

- L'atropine exerce un antagonisme modéré sur l'action analgésique des morphiniques.

- La scopolamine agit de façon plus intense.

NEUROLEPTIQUES

- 1 - L'analgésie :

Les modifications de l'analgésie morphinique provoquées par les neuroleptiques sont difficiles à préciser :

L'analgésie est augmentée par l'Halopéridol et le Déhydrobenzpéridol, la Lévomépromazine et le Chlorprotixène.. Elle est diminuée par la Prométhazine et augmentée par le Diazepam.

- 2 - La Dépression Respiratoire :

Leur action est diversement appréciée par les auteurs : pour certains, quelques neuroleptiques manifesteraient un net antagonisme à l'égard de la dépression morphinique, à tel point qu'ils ont pu parler d'un effet "nalorphine like" du dropéridol, de la lévomépromazine, du chlorprotixène et de la chlorpromazine.

- 3 - La Dépression circulatoire :

Les neuroleptiques provoquent par eux-mêmes une hypotension de type orthostatique dès les faibles doses, qui accompagnent une vaso-dilatation périphérique et un effet inotrope négatif. Ainsi l'association avec un analgésique type fentanyl aboutit au cumul des effets hypotenseurs.

- 4 - Vomissements :

Les neuroleptiques possèdent tous en général une action puissante anti-apomorphine.

Elle semble particulièrement intense pour les dérivés butyrophénoniques tels que HALOPERIDOL et DEHYDROBENZPERIDOL.

LES ANESTHESIQUES GENERAUX

- 1 - Les barbituriques :

Ils provoquent dans leur ensemble une importante dépression respiratoire d'origine centrale. Associé à un morphinique, la dépression est supérieure à celle de chacun administré isolément.

Quant à l'action analgésique, pour certains les barbituriques diminueraient l'analgésie induite par les morphiniques, pour d'autres les barbituriques et les analgésiques exerceraient une potentialisation croisée de leurs effets dépresseurs centraux.

Enfin, la dépression circulatoire que provoquent les analgésiques est potentialisée par les barbituriques.

- 2 - Les anesthésiques généraux gazeux

possèdent les mêmes effets.

LES INHIBITEURS DE LA MONO-AMINO-OXYDASE

Un accident a été rapporté par SHEPARD avec le Fentanyl.

Il convient par prudence et en raison de la similitude moléculaire, de ne pas utiliser de Fentanyl dans les

trois semaines qui suivent l'arrêt d'un traitement par les I.M.A.O.

LES ANESTHESIQUES LOCAUX voient leur effet augmenté par les morphinomimétiques.

LES STIMULANTS CENTRAUX

La dépression respiratoire est partiellement antagonisée par l'administration d'un analeptique respiratoire, picrotoxine ou caféine en particulier. Toutefois, la toxicité des morphiniques est augmentée par ces produits.

L'alcool éthylique augmente les effets respiratoires et circulatoires des morphiniques.

Ainsi, l'administration d'analgésiques centraux peut aboutir à des accidents graves chez l'Homme en état d'ébriété.

- L'ACTH et la cortisone diminuent nettement l'action analgésique des morphiniques.

La d-tubo-curarine augmente globalement l'action des analgésiques centraux.

- ANTAGONISME - : La nalorphine :

La Nalorphine, de façon globale, s'oppose aux actions des morphiniques chez l'Homme et chez l'Animal.

Cet antagonisme est court et risque de laisser réapparaître une dépression respiratoire.

D'autre part, si à doses faibles, la nalorphine diminue la dépression respiratoire sans affecter l'action analgésique, par contre, à des doses plus fortes, l'analgésie est progressivement inhibée.

L'intérêt en Anesthésiologie de cet antagonisme est donc plus limité qu'il n'apparaît à première vue.

- PRESENTATION -

Le R. 4263 est habituellement présenté en flacon de 10 millilitres contenant 0,50 mg, soit 500 gammas du produit Fentanyl.

## 2 - PHARMACOLOGIE DU DEHYDROBENZPERIDOL ou R. 4749

Le DEHYDROBENZPERIDOL (DROPERIDOL - DROLEPTAN*) est un neuroleptique appartenant à la série des butyrophénones synthétisé par JANSSEN.

Comme tous les neuroleptiques, il répond aux cinq critères précis fixés par DELAY :

- 1 - Création d'un état d'indifférence psycho-motrice très spécial.
- 2 - Efficacité vis-à-vis de l'agitation, de l'excitation et de l'agressivité.
- 3 - Réduction progressive des troubles psychotiques, qu'ils soient aigus ou chroniques.
- 4 - Production de syndrômes diencéphaliques et extra-pyramidaux.
- 5 - Localisation du mécanisme d'action à un niveau sous cortical dans un sens le plus large possible.

Les substances répondant à cette définition appartiennent à quatre groupes :

- Réserpine,
- Phénothiazines,

- Dibenzothiazépine,
- Butyrophénone (Halopéridol, Dropéridol, Spiramide).

MISE EN EVIDENCE CHEZ L'ANIMAL

| | HALOPERIDOL | DROPERIDOL | SPIRAMIDE |
|---|---|---|---|
| OPEN-FIELD | 0,13 | 0,60 | 0,50 |
| JUMPING BOX | 0,06 | 0,03 | 0,05 |
| CATALEPSIE | 0,12 | 0,36 | 0,60 |
| ANTI-AMPHETAMINE | 0,04 | 0,04 | 0,02 |
| ANTI-APOMORPHINE | 0,20 | 0,07 | 0,03 |
| TOXICITE ADRENALINE | 14 | 0,2 | 55 |
| ANTICHOC | 2 | 0,1 | 3 |
| RAT | | | |
| ANTIAPOMORPHINE | 0,02 | 0,001 | 0,002 |
| JUMPING BOX | 0,06 | 0,009 | 0,014 |
| CHIEN | | | |

ETUDE COMPARATIVE CHEZ LE RAT ET LE CHIEN

d'après JANSSEN :

- Plus le chiffre est petit, plus l'activité est grande : Ainsi, le Dropéridol est nettement plus adrénolytique et moins cataleptigène que le Halopéridol.

Le Dropéridol est un sympatholytique de type alpha-bloquant et un adrénolytique puissant. Cette action s'exerce à la périphérie et s'oppose aux effets

hypertenseurs des catécholamines exogènes.

Le Dropéridol est un inhibiteur puissant des effets toxiques de l'adrénaline et de la nor-adrénaline chez le Rat : il est 7,3 fois plus actif que la Chlorpromazine et 70 fois plus actif que le Halopéridol comme antagoniste de l'adrénaline.

Comme antagoniste de la Noradrénaline, le Dropéridol est 4,7 fois plus puissant que la Chlorpromazine et 70 fois plus puissant que le Halopéridol.

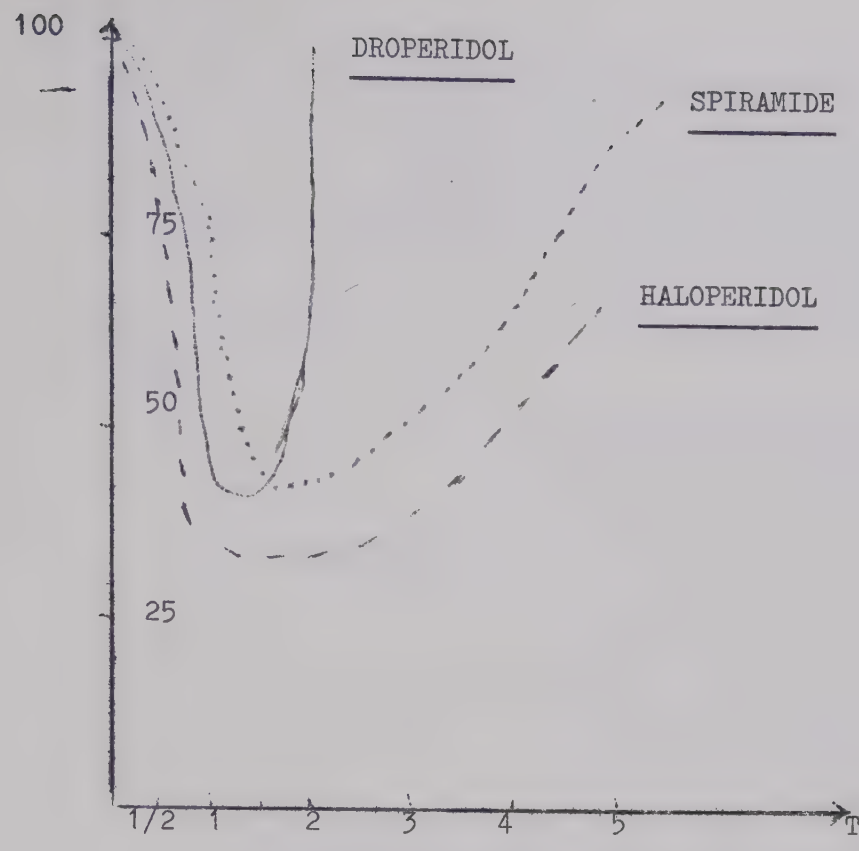
Enfin, l'action adrénolytique du Dropéridol est confirmée chez le Chien anesthésié : il se produit une inversion des effets hypertenseurs de l'adrénaline à doses beaucoup plus faibles que le Halopéridol.

CINETIQUE D'ACTION

Elle est différente, d'après le test et l'espèce animale. Les résultats de JANSSEN indiquent que :

- Chez le Rat, l'action cataleptigène du Dropéridol apparaît beaucoup plus rapidement que celle de l'Halopéridol.

- Chez le Chien, la cinétique de l'action anti-apomorphine est assez voisine pour le Dropéridol et le Halopéridol, l'ordre de retour à la normale également.




CINETIQUE D'ACTION SUR LA MOTILITE DES SOURIS

(d'après R. BOISSIER).

Le Dropéridol a une action qui commence tôt et qui dure peu comparativement au Spiramide et au Halopéridol. Sur ce test, la durée maximum d'action est de deux heures (ce qui est long comparativement à l'action du Fentanyl).

Chez l'Homme, aux doses habituelles de 0,2 mg/kg, le Dropéridol entraîne une sédation importante, sans sommeil, avec indifférence absolue. Il n'y a pas de désorientation et le sujet reste accessible aux questions et aux ordres. Cette action sédative se manifeste au bout de trente à quarante minutes après une injection intra-musculaire et au bout de quelques minutes après une injection intra-veineuse. Dans ce dernier cas, elle atteint son intensité maximale en dix à vingt minutes et commence à disparaître au bout d'une heure.

Actions principales sur le Système Nerveux

Outre l'action adrénolytique puissante, l'action du Dropéridol au niveau du Système Nerveux Central permet d'expliquer les modifications psychomotrices observées :

.- Indifférence psychomotrice,

.- Perturbation du Centre de l'équilibre et de la coordination ;

.- apparition à dose forte d'un syndrôme extra-pyramidal de type akinéto-hypertonique

.- l'effet hypothermisant est discret (ce qui est une exception avec ce type de substance).

Son action sur le centre du vomissement explique l'antagonisme vis-à-vis des effets émétisants, non seulement de l'apomorphine mais aussi des analgésiques morphiniques.

Chez l'animal, une discrète action analgésique a pu être mise en évidence. Cette action n'est pas du tout spécifique, car on la retrouve pratiquement avec les autres neuroleptiques et il semble bien que ce qui est mis en évidence soit quelque chose de différent de ce que l'on observe avec les analgésiques vrais.

La respiration sous l'influence du Dropéridol est peu modifiée, mais il semble qu'elle le soit quand même : il existe une tendance à l'augementation de la ventilation effective, avec une augmentation de la satu-

-ration en oxygène du sang artériel et une diminution de la $PCO_2$ (encore trop peu de travaux expérimentaux ont été effectués dans ce domaine).

Sur le plan cardio-vasculaire

L'injection intra-veineuse de Dropéridol entraîne une hypotension modérée et réversible. On sait que ce n'est pas un facteur cardiaque qui explique cette hypotension puisque le rythme et la force contractile ne sont pratiquement pas modifiés.

Il y a au contraire une légère augmentation du débit cardiaque. Par contre, il y a une importante diminution de la résistance périphérique (effet sympatholytique alpha-bloquant) qui est surtout marquée au niveau des membres, mais la vascularisation des territoires cutanés est très peu modifiée. On ne peut encore préciser si l'action vaso-dilatatrice est réelle, si elle porte sur des capillaires ou si elle est dûe au moins en partie à une action au niveau des shunts artério-veineux.

Enfin, on n'observe que peu d'effets sur l'action des convulsivants, sur l'action de l'histamine et pratiquement pas de modification de la diurèse.

METABOLISME

Le métabolisme du Dropéridol dans l'organisme est partiellement connu et les dégradations qui vont entraîner une perte pratiquement totale de l'activité sont effectuées presque toutes au niveau du foie, ce qui peut permettre de prévoir certains effets plus prolongés en cas d'atteinte hépatique.

PRESENTATION

Le R. 4749, commercialisé en France sous le nom de DROLEPTAN*, est présenté en flacons de 10 millilitres dosés à 50 milligrammes.

## 3 - PHARMACOLOGIE DE L'ASSOCIATION DROPERIDOL-FENTANYL

L'association d'un neuroleptique et d'un morphinomimétique provoque un certain nombre de modifications des propriétés pharmacologiques de chacune de ces substances.

Il en résulte une action globale, complexe, pour laquelle les résultats cliniques ne concordent pas toujours avec les résultats expérimentaux.

- D'après YELNESKY et GARDOCKI, les résultats de leur étude sur la pharmacologie du Dropéridol seul suggèrent que les actions pharmacologiques principales sont

.- la sédation ou la tranquillisation ;

.- le blocage adrénergique,

.- la vaso-dilatation.

Quant au citrate de fentanyl, utilisé seul, les principales actions pharmacologiques sont :

.- l'analgésie puissante,

.- la dépression du système nerveux central,

.- la dépression respiratoire,

.- la bradycardie.

De l'étude pharmacologique, de l'association du Dropéridol et du fentanyl, il résulte essentiellement

que :

.- chaque composé exerce ses propres actions pharmacologiques sans aucune interaction bien définie d'antagonisme ou de potentialisation avec une exception notable.:

Le Dropéridol augmente l'activité analgésique du citrate de fentanyl. Comme le dropéridol semble dénué d'activité analgésique remarquable, l'augmentation de l'action analgésique du fentanyl est le résultat d'un effet de potentialisation du dropéridol et non d'un effet d'addition.

Ce mécanisme de potentialisation n'est pas connu. Il est douteux qu'il soit dû à une interférence du dropéridol avec le catabolisme du fentanyl, car la durée de l'action analgésique de l'association n'est pas plus importante que celle du fentanyl utilisé seul.

## 4 - JUSTIFICATION DE L'EMPLOI DU FENTANYL ET DU DROPERIDOL

### 1. - JUSTIFICATION DE L'EMPLOI DU FENTANYL

Les agents anesthésiques généraux ne sont susceptibles de procurer un état d'anesthésie chirurgicale qu'en accentuant de façon importante leur propre toxicité. L'analgésie apparaît comme l'élément primordial de la protection de l'organisme à l'égard de l'agression chirurgicale en raison du caractère douloureux de celle-ci.

En effet, l'emploi d'un analgésique central, pendant l'acte chirurgical, en supprimant la perception des stimuli dolorigènes pour le patient, bloque les mani-

-festations motrices,psychiques et neuro-végétatives dont la douleur provoque l'apparition.

A la suite, la composante analgésique apparaît logiquement comme l'élément le plus important, le pivot de toute anesthésie, et les morphiniques trouvent donc la justification de leur emploi dans leur action principale, leurs effets secondaires posant spontanément des contrindications relatives.

Ce principe permet de n'utiliser les substances curarisantes qu'à la seule fin d'obtenir un relâchement musculaire nécessité par l'acte chirurgical lui-même - et de limiter le plus possible les doses d'anesthésiques généraux, le sommeil n'intervenant que comme un élément secondaire justifié par le confort du malade.

Le Citrate de Fentanyl est un analgésique qui semble particulièrement bien adapté à l'emploi en anesthésie en raison de :

- son activité élevée ;
- le début rapide et la courte durée de son action ;
- l'absence d'activité émétique,
- une action hypotensive minime après injection intra-veineuse ;
- un coefficient de sécurité élevé,
- une action antitussive permettant une bonne tolérance de la sonde trachéale ;
- la bradycardie d'origine vagale centrale est antagonisée par l'atropine ;

- l'hypertonie musculaire, qui souvent contribue à diminuer la compliance pulmonaire, induite peut être importante mais cède à l'administration de curare ;

- Quant à la dépression respiratoire, elle semble parallèle à l'analgésie et inéluctable, mais il est possible d'en contrôler les effets ...

- enfin, il est compatible avec les autres substances utilisées en anesthésie et potentialise l'action des anesthésiques généraux.

2. - JUSTIFICATION DE L'EMPLOI DU DROPERIDOL

L'intérêt des neuroleptiques, pour les premiers auteurs qui les ont utilisés en cours d'anesthésie, résidait essentiellement dans le fait que ces substances sont capables de déprimer le complexe thalamo-hypothalamique et donc de diminuer l'importance des réactions neuro-végétatives de l'organisme à la douleur.

Avec les analgésiques centraux, qui assurent la suppression des réponses aux stimuli dolorigènes, la diminution globale de la réactivité du système nerveux autonome et l'action adrénolytique induite par le dropéridol ne semblent plus utiles, voire dangereuses.

A la suite, le dropéridol n'est employé que comme complément de l'analgésique central et la justification de son emploi réside dans :

- une action sédative marquée, tant chez les petits animaux que chez les singes anthropoïdes

et chez l'Homme ;

- une action potentialisatrice des barbituriques et des analgésiques centraux, ce qui permet de diminuer leurs doses (le problème restant de savoir si une association de substances à faible dose est moins toxique pour le patient qu'un analgésique utilisé seul et à forte dose) ;

- une action anti-émétique très puissante ;

- une durée d'action relativement courte ;

- pas d'action sur la dépression respiratoire induite par le fentanyl, voire un effet nalorphine like pour certains ;

- enfin une action antichoc difficile à interprêter s'il faut la comparer au choc provoqué par le passage dans le tambour de NOBLE et COLLIP.

- Quant à l'action cardio-vasculaire, chez le sujet non taré, elle est tolérable ;

- enfin, le syndrôme extra-pyramidal ne se manifeste pas aux doses habituelles.

*

* *

# III - E T U D E  C L I N I Q U E

# III - ETUDE CLINIQUE

## 1 - INTRODUCTION

Les cent anesthésies générales réalisées concernent des patients des deux sexes dont l'âge varie entre 15 et 75 ans et dont le poids varie entre 40 et 90 kilos. Il n'a pas été tenu compte dans nos résultats de leur passé pathologique (hypertension, obésité, éthylisme, et tabagisme fréquemment retrouvés dans le service en cas de néo-formation, insuffisance respiratoire, athérosclérose...)

Nous signalerons dans les remarques quelques observations particulières.

### A - CLASSIFICATION

Les interventions de Stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale concernent deux séries comparatives de cinquante cas chacune suivant que le fentanyl a été utilisé seul ou associé au dropéridol.

## 1 - FENTANYL UTILISE SEUL

| INTERVENTIONS | | S I E G E | HEMORRAGIE | DOULEUR |
|---|---|---|---|---|
| Curage ganglionnaire sous-maxillaire | 6 | Cervical | + + | + |
| Extractions multiples | 6 | Buccal | + | + + |
| Electrocoagulation de langue ou du plancher - glossectomie | 5 | Buccal | + | + + |
| Fracture du maxillaire inférieur | 6 | Facial | + | + + |
| Ostéo-synthèse maxillo faciale | 1 | Facial | + | + + |
| Fracture du malaire et malaire + plancher de l'orbite | 4 | Facial | + | + + |
| Prothèse du maxillaire supérieur | 1 | Facial | + | + + |
| Plastie labiale et Plasties diverses | 6 | Buccal Facial | + | + |
| Nez traumatique | 2 | Facial | + | + + |
| Ablation de matériel | 1 | Facial et Buccal | - | |
| Résection modelante du maxillaire supérieur | 1 | Facial | + + + | + + + |
| Kystes - exostoses | 2 | Facial et buccal | - | |
| Prognatisme | 1 | Facial | - + | + + |
| Gingivectomie | 1 | Buccal | + | |
| Fracture du zygoma | 1 | Facial | + | + |
| Caldwell-Luc-G. | 2 | | + | + |
| Disjonction c.faciale | 2 | C.faciale | + + | + + + |
| Styloïdectomie | 1 | | - | - |
| Lithiase | 1 | Buccal | - | - |
| | 50 | | | |

## 2 - ASSOCIATION FENTANYL-DROPERIDOL

| NATURE DES INTERVENTIONS | | S I E G E | HEMORRAGIE | DOULEUR |
|---|---|---|---|---|
| Curage sous-maxillaire bilatéral. | 5 | Cervical | + + | + |
| Fracture du malaire | 7 | Facial | - | + + |
| Prognatisme - latérognatisme | 2 | Facial | + | + + |
| Electrocoagulation de langue ou du plancher de bouche - glossectomie. | 6 | Buccal | + | + + |
| Extractions multiples | 7 | Buccal | + | + |
| Luxation maxillaire | 2 | Facial | - | + + |
| Kystes mandibulaires | 3 | Buccal | - | - |
| Ostéotomie maxillaire | 2 | Buccal | + + | + + |
| Double plastie de lèvre | 1 | Bucco-Facial | - | - |
| Plastie nez + Lèvre | 1 | " | - | - |
| Plastie de joue | 2 | " | - | - |
| Plastie de la face | 3 | " | - | - |
| Plastie du maxillaire | 3 | " | + | + + |
| Réparation communication sinus - bouche | 1 | " | + | - |
| Ménissectomie | 1 | Facial | - | - |
| Résection du menton | 1 | Facial | - | - |
| Nez traumatique | 1 | | + | + + |
| Ablation de matériel | 1 | | - | - |
| | 50 | | | |

## B - PRINCIPES GENERAUX DE L'ANESTHESIE

La conduite de l'anesthésie a été assurée de façon rigoureusement identique dans chaque série en ce qui concerne :

- la nature des produits utilisés, leur succession, leur dose et les délais à respecter ;
- l'intubation systématique de tous les patients et leur ventilation assistée manuellement chaque fois que nécessaire.

### 1 - NATURE DES DROGUES UTILISEES

#### - a) - Prémédication

associant 50 mg de PETHIDINE
25 mg de PROMETHAZINE et
0,5 mg d'Atropine,

administrées en injection intra-musculaire une heure avant le début de l'intervention (si l'administration de sulfate d'atropine est indispensable en raison des effets parasympathomimétiques du citrate de fentanyl, la justification de l'association "Phénergan-dolosal" visant à la sédation douloureuse et psychique pré-opératoire est d'ordre plus subjectif qu'objectif.

#### - b) - Induction

L'induction a comporté l'administration successive :

.- du neuroleptique : le Dropéridol dans la deuxième série,

puis dans les deux séries :

.- d'un barbiturique : le Thiopental ;

.- d'un curarisant à action brève destinée à faciliter l'intubation trachéale : la Célocurine.

.- de l'analgésique : le Fentanyl.

Les doses du neuroleptique ont été fixées en fonction des chiffres proposés par différents auteurs.

Les doses de l'analgésique ont été fixées arbitrairement et à la demande en fonction des tendances à la réaction du malade et dans le but de donner la dose maxima requise.

Les doses du barbiturique sont variables de même d'un sujet à l'autre.

Dans quelques cas, l'hypotonie ou le réveil brutal a nécessité soit une réinjection de Thiopental, soit de Célocurine).

2 - INTUBATION

Tous les patients ont été intubés soit par voie oro-trachéale soit par voie naso-trachéale. La sonde d'intubation étant reliée par le truchement d'une valve de Ruben et d'un tuyau annelé avec un ballon monté en série à l'oxygène et au protoxyde d'azote dans des proportions variables.

Aucune autre substance quelle celles citées n'a été utilisée.

## 2 - PROTOCOLE ANESTHESIQUE

### A - PREMEDICATION

La prémédication (PROMETHAZINE - DOLOSAL - ATROPINE en I.M.) se fait en salle une heure avant l'intervention.

Dès l'arrivée du patient en salle d'opération une perfusion de serum glucosé istonique est immédiatement installée (la pose d'un second abord veineux est parfois effectué après l'induction si l'intervention risque de le nécessiter) rythme cardiaque et pression artérielle sont notés. Fréquence respiratoire et volume courant sont mesurés à l'aide d'un spiromètre de Wright.

### B - INDUCTION

Dans la série associant le Dropéridol, ce dernier est injecté par voie intra-veineuse à raison de 200 gammas/kg soit 10 à 15 mg chez l'adulte, et dix minutes plus tard, le même protocole est utilisé dans les deux séries.

La dose de Thiopental, variable d'un patient à l'autre est celle qui est juste nécessaire pour obtenir la perte de conscience. L'injection d'une solution à 1 % est effectuée lentement à raison de quatre centigrammes toutes les quinze secondes.

Le patient respire alors en spontanée de l'oxygène pur par l'intermédiaire d'un masque.

La succinyldicholine, ou Célocurine*, un curare dépolarisant d'action brève est ensuite injectée à la dose de un milligramme par kilogramme soit 50 à 80 mg chez l'adulte.

Le patient est alors ventilé manuellement au masque jusqu'à ce que cessent les fasciculations induites par le curare.

Puis l'intubation est réalisée à l'aide d'une sonde armée à ballonnet pour les intubations oro-trachéales et d'une sonde type "Portex" pour les interventions nécessitant une intubation naso-trachéale. (Les intubations à l'aveugle, spécialement délicates, qui se présentent parfois en chirurgie maxillo-faciale ont été exclues).

Dès que l'intubation est réalisée, le citrate de fentanyl est administré en commençant par une dose arbitraire de 200 gammas.

Le patient est alors ventilé manuellement au ballon avec un mélange gazeux oxygéné comprenant 50 % de protoxyde d'azote.

Dès ce moment, des doses fractionnées de fentanyl et parfois de thiopental ont toujours été immédiatement nécessaires pour stabiliser notre anesthésie avant toute incision (dans de rares cas, une réinjection de Célocurine a été pratiquée).

La sonde d'intubation est fixée solidement en fonction de la position de la tête et de l'abord chirurgical. Elle est reliée aux gaz par l'intermédiaire d'une valve de Ruben et d'un tube annelé de deux mètres de long avec en série un ballon pour une assistance ventilatoire

manuelle.

Selon le siège de l'intervention, un "packing" destiné à absorber des sécrétions et le sang est inséré dans le pharynx et la cavité buccale.

Pendant toute l'induction, le pouls et la pression artérielle sont notés aux cinq minutes.

A la suite, une respiration spontanée compatible avec l'acte chirurgical a toujours été recherchée.

## C - ENTRETIEN

Pendant toute la durée de l'intervention, les patients inhalent un mélange d'oxygène et de protoxyde d'azote à parts égales.

L'assistance ventilatoire a toujours été effectuée manuellement au ballon en surveillant toujours la reprise d'une respiration spontanée et en la recherchant par des pauses de deux minutes environ dans la ventilation manuelle.

Les réinjections de Fentanyl n'ont jamais été effectuées de façon systématique, mais à la demande et devant tout signe d'allègement et d'instabilité de l'anesthésie, la dernière injection étant pratiquée aussi loin que possible de la fin supposée de l'intervention.

Dans certains cas, une hypertonie gênant la ventilation et un réveil brutal gênant le chirurgien ont nécessité une réinjection rapide de Thiopental à raison de 2 à 6 centigrammes. De même, certains contretemps en fin d'intervention ont poussé à une réinjection semblable.

Un second abord veineux a été pris devant une intervention supposée ou prévue hémorragique et les pertes

ont été compensées au fur et à mesure.

Le rythme respiratoire et le volume courant ont été mesurés chaque fois qu'une respiration spontanée même de brève durée s'est manifestée.

Le pouls et la pression artérielle ont été notés toutes les dix minutes.

Enfin, tous les signes de quelque intérêt et les incidents ont été relevés. (L'état des pupilles et les réflexes oculo-palpébraux n'ont pas été notés étant donné la difficulté de l'accès céphalique recouvert pas les champs opératoires.

## D - SIGNES DE SURVEILLANCE DE L'ANESTHESIE

Les réinjections du citrate de fentanyl ont été conditionnées par les principaux signes suivants :

1 - La coloration et l'aspect des téguments qui doivent demeurer roses et secs, le remplissage capillaire objectivé au niveau des ongles.

2 - Les variations de la pression artérielle et du pouls dans le sens d'une élévation.

3 - Des mouvements du patient :

.- mouvements fins des extrémités (doigt, orteil)

.- flexion progressive des doigts,

.- hypertonie et difficulté du chirurgien à maintenir grande ouverte la bouche du patient.

4 - Voire réveil brutal avec morsure du chirurgien ;

5 - augmentation de la pression manuelle d'insufflation traduisant soit un réveil du patient, soit une élévation de la compliance pulmonaire par hyper-

-tonie musculaire ;

6 - Une accentuation du saignement par augmentation de la pression veineuse de retour résultant de phénomènes de lutte.

Inversement une bradycardie ou une hypotension importantes non imputables à des désordres ventilatoires ou hémodynamiques, de même qu'une pâleur accentuée sont considérées comme des signes de surdosage et doivent espacer les réinjections de fentanyl.

## E - REVEIL

Les injections de fentanyl sont interrompues 50 à 60 minutes avant la fin présumée de l'intervention afin d'obtenir un réveil sur table.

L'administration du protoxyde d'azote est interrompue au moment du pansement.

La reprise de conscience et de la respiration sont alors sollicitées par des stimuli tactiles et auditifs pour essayer de repérer une ébauche de réveil.

A la suite, en cessant tout stimulus qui en fausserait l'interprêtation, la fréquence respiratoire et le volume courant sont notés à intervalles réguliers, ainsi que pression artérielle, pouls et autres signes descriptifs d'un réveil lent et progressif ou au contraire rapide, voire brutal.

Lorsque la fréquence ventilatoire atteint ou dépasse douze cycles par minute et lorsque le volume courant dépasse 450 ml/mn, jointes à une réponse aux ordres (ouvrir les yeux, déglutir), satisfaisante, la cavité buc-

-cale est vérifiée (packing), aspirée et le patient extubé.

Tant que ces critères de sécurité ne sont pas réunis, le patient est gardé sous surveillance constante en salle de réveil.

Enfin, après le réveil au lit de l'opéré quelques signes secondaires et interviews ont été rapportés.

## 3 - ANALYSE STATISTIQUE DES RESULTATS

| A G E | FENTANYL SEUL | DROPERIDOL-FENTANYL |
|---|---|---|
| 0 - 10 | 0 | 0 |
| 11 - 20 | 5 | 15 |
| 21 - 30 | 21 | 18 |
| 31 - 40 | 8 | 9 |
| 41 - 50 | 4 | 4 |
| 51 - 60 | 3 | 1 |
| 61 - 70 | 3 | 0 |
| 71 - 80 | 1 | 0 |
| 81 - 90 | 00 | 0 |
| POIDS EN KILOGS. | | |
| 0 - 40 | | |
| 41 - 50 | 6 | 7 |
| 51 - 60 | 12 | 16 |
| 61 - 70 | 22 | 19 |
| 71 - 80 | 7 | 5 |
| 81 - 90 | 2 | 3 |
| 91 -100 | 1 | 0 |
| POIDS MOYEN | 64 kg. | 62 kg. |

FENTANYL SEUL

VARIATIONS DU VOLUME COURANT EN MILLILITRES - (Résultats exprimés en nombre absolu de malades)

| V.C. en Ml. | INDUCTION | 1 H. | 2 H. | 3 H. | 4 H. | 5 H. | 6 H. | FIN D'ANESTHESIE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 48 | 26 | 8 | 2 | 2 | 1 | | 2 |
| 100 | 1 | 2 | | | | | | 2 |
| 200 | | 2 | | | | | | 5 |
| 300 | | 1 | | | | | | 6 |
| 400 | | 1 | | | | | | 7 |
| 500 | | | | 1 | | | | 11 |
| 600 | | | 1 | | | | 1 | 8 |
| 700 | | 2 | | | | | | 2 |
| 800 | | 2 | | | | | | 3 |
| 900 | | | 1 | | | | | 2 |
| AU-DELA | 1 V.C.=1700 | | 1 V.C.=1100 | | | | | 1 V.C.=1100<br>1 V.C.=1300 |
| Nbre de patients. | 50 | 36 | 11 | 3 | 2 | 1 | 1 | 50 |

DROPERIDOL - FENTANYL

VARIATIONS DU VOLUME COURANT EN MILLILITRES

(Résultats exprimés en nombre absolu de malades)

| V.C. en Ml. | INDUCTION | 1 H. | 2 H. | 3 H. | 4 H. | FIN |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 50 | 17 | 4 | 1 | | |
| 100 | | 1 | 2 | | | |
| 200 | | 6 | | 1 | | 13 |
| 300 | | 3 | 1 | 1 | | 6 |
| 400 | | 6 | | | | 12 |
| 500 | | 1 | | | | 5 |
| 600 | | 2 | 4 | 2 | | 6 |
| 700 | | 1 | | 1 | | |
| 800 | | 1 | | 1 | | |
| 900 | | | | | | |
| Nbre de patients. | 50 | 38 | 12 | 7 | | 50 |

FENTANYL SEUL

VARIATIONS DU RYTHME RESPIRATOIRE EXPRIMEES EN INSPIRATIONS/MINUTE

(Résultats exprimés en valeur absolue)

| RYTHME RESPIRATOIRE | INDUCTION | 1 H.après | 2 H. | 3H. | 4 H. | 5 H. | 6 H. | FIN D'ANESTHESIE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 48 | 26 | 8 | 2 | 2 | 1 | | 2 |
| 2 | 1 | 4 | 1 | 1 | | | | 1 |
| 4 | 1 | 3 | | | | | | 3 |
| 6 | | 1 | 1 | | | | 1 | 8 |
| 8 | | 1 | | | | | | 7 |
| 10 | | 1 | 1 | | | | | 6 |
| 12 | | | | | | | | 10 |
| 14 | | | | | | | | 3 |
| 16 | | | | | | | | 8 |
| 18 | | | | | | | | 1 |
| 20 | | | | | | | | 1 |
| Nbre de patients. | 50 | 36 | 11 | 3 | 2 | 1 | 1 | 50 |

| RYTHME RESPIRAT. | INDUCTION | 1 H. | 1 H 30 | 2 H | 2 H 30 | 3 H. | FIN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 50 | 17 | 9 | 4 | 3 | 1 | |
| 2 | | | 2 | 1 | 1 | 2 | |
| 4 | | 5 | 1 | | | 1 | 1 |
| 6 | | 6 | 2 | 2 | | | 7 |
| 8 | | 5 | 1 | 3 | | 2 | 3 |
| 10 | | 2 | 1 | 1 | | 1 | 6 |
| 12 | | 2 | 2 | | 2 | | 11 |
| 14 | | 1 | | | | | 13 |
| 16 | | | | | 2 | | 5 |
| 18 | | | | | | | 2 |
| 20 | | | | 1 | | | 2 |
| | | | | | | | |
| Nbre de PATIENTS. | 50 | 38 | 18 | 12 | 8 | 7 | 50 |

DROPERIDOL - FENTANYL

VARIATIONS DU RYTHME RESPIRATOIRE EXPRIMES EN INSPIRATIONS/MN

(Résultats exprimés en valeur absolue)

FENTANYL SEUL

VARIATIONS DE LA PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE EN MM de HG

(Résultats exprimés en valeur absolue)

| Mms de Hg | INDUCTION | 1/2 H. | 1 H | 1 H 30 | 2 H. | 2 H 30 | 3 H | FIN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| + 60 | | 1 | | | | | | |
| + 50 | | | 1 | | | | | 1 |
| + 40 | | | | 1 | 1 | | | 2 |
| + 30 | | 2 | 1 | | | 1 | | 3 |
| + 20 | 1 | 8 | 7 | 3 | 2 | 1 | | 10 |
| + 10 | 6 | 10 | 7 | 6 | 2 | 2 | 1 | 13 |
| 0 | 8 | 15 | 11 | 6 | 1 | 1 | 2 | 16 |
| - 10 | 11 | 7 | 5 | 6 | 3 | 2 | | 3 |
| - 20 | 11 | 3 | 2 | | 2 | | | 2 |
| - 30 | 9 | 3 | 1 | 1 | | | | |
| - 40 | 2 | 1 | 1 | | | | | |
| - 50 | 2 | | | | | | | |
| Nombre de patients | 50 | 50 | 36 | 23 | 11 | 7 | 3 | 50 |

## DROPERIDOL-FENTANYL

### VARIATIONS DE LA PRESSION ARTERIELLE SYSTOLIQUE EN MM DE HG

(Résultats exprimés en valeur absolue)

| P.A. en mm de Hg | INDUCTION | 1/2 H. | 1 H. | 1 H 30 | 2 H. | 2 H 30 | 3 H | FIN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| + 60 | | 1 | 2 | | | | | |
| + 50 | | | 1 | | 2 | | | 2 |
| + 40 | | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| + 30 | 2 | 1 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | 7 |
| + 20 | 4 | 5 | 3 | 4 | 3 | 1 | | 7 |
| + 10 | 1 | 6 | 10 | 4 | 1 | 2 | 1 | 12 |
| 0 | 8 | 11 | 9 | 4 | | | 1 | 8 |
| - 10 | 17 | 14 | 5 | 1 | 1 | 2 | | 7 |
| - 20 | 13 | 6 | 1 | 1 | 1 | | 1 | 2 |
| - 30 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| - 40 | 4 | 2 | | 1 | 1 | | | |
| - 50 | | | 1 | | | | | |
| Nbre de patients | 50 | 50 | 38 | 18 | 12 | 8 | 7 | 50 |

FENTANYL SEUL

VARIATIONS DU POULS EN SYSTOLES/MINUTE

(Résultats exprimés en valeur absolue)

| POULS | INDUCTION | 1/2 H. | 1 H. | 1 H 30 | 2 H | 2 H 30 | 3 H | FIN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| + 30 | | 1 | | 1 | | | | 2 |
| + 20 | | 4 | 3 | 1 | 1 | | | 8 |
| + 10 | 3 | 4 | 8 | 5 | 1 | 2 | 1 | 13 |
| 0 | 17 | 18 | 8 | 5 | 2 | 2 | | 9 |
| - 10 | 15 | 13 | 9 | 6 | 3 | 2 | 2 | 13 |
| - 20 | 11 | 7 | 7 | 3 | 4 | 1 | | 3 |
| - 30 | 2 | 2 | 1 | 2 | | | | 2 |
| - 40 | 1 | 1 | | | | | | |
| - 50 | 1 | | | | | | | |
| - 60 | | | | | | | | |
| NOMBRE DE PATIENTS | 50 | 50 | 36 | 23 | 11 | 7 | 3 | 50 |

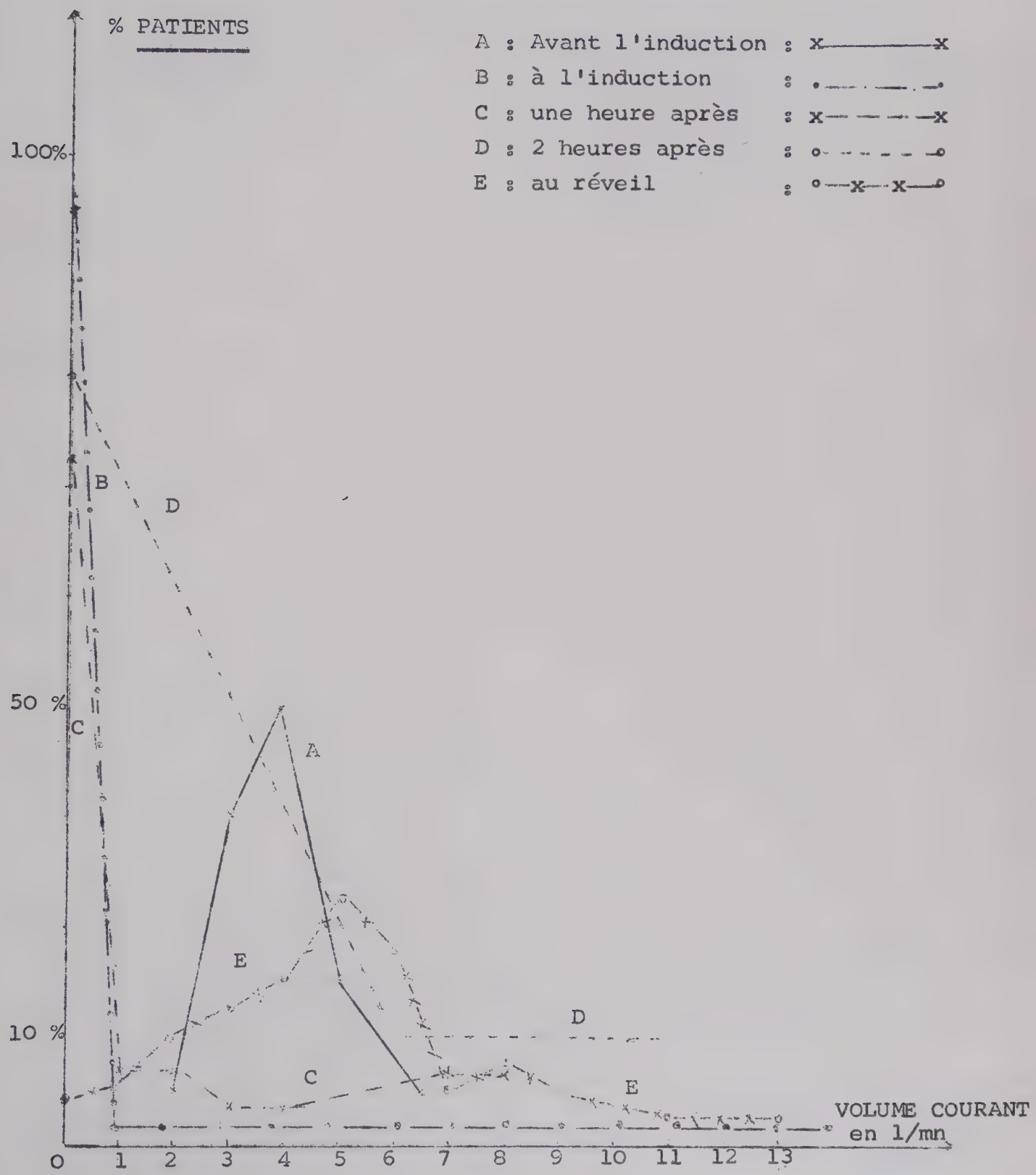
DROPERIDOL - FENTANYL

VARIATIONS DU POULS EN SYSTOLES / MINUTE

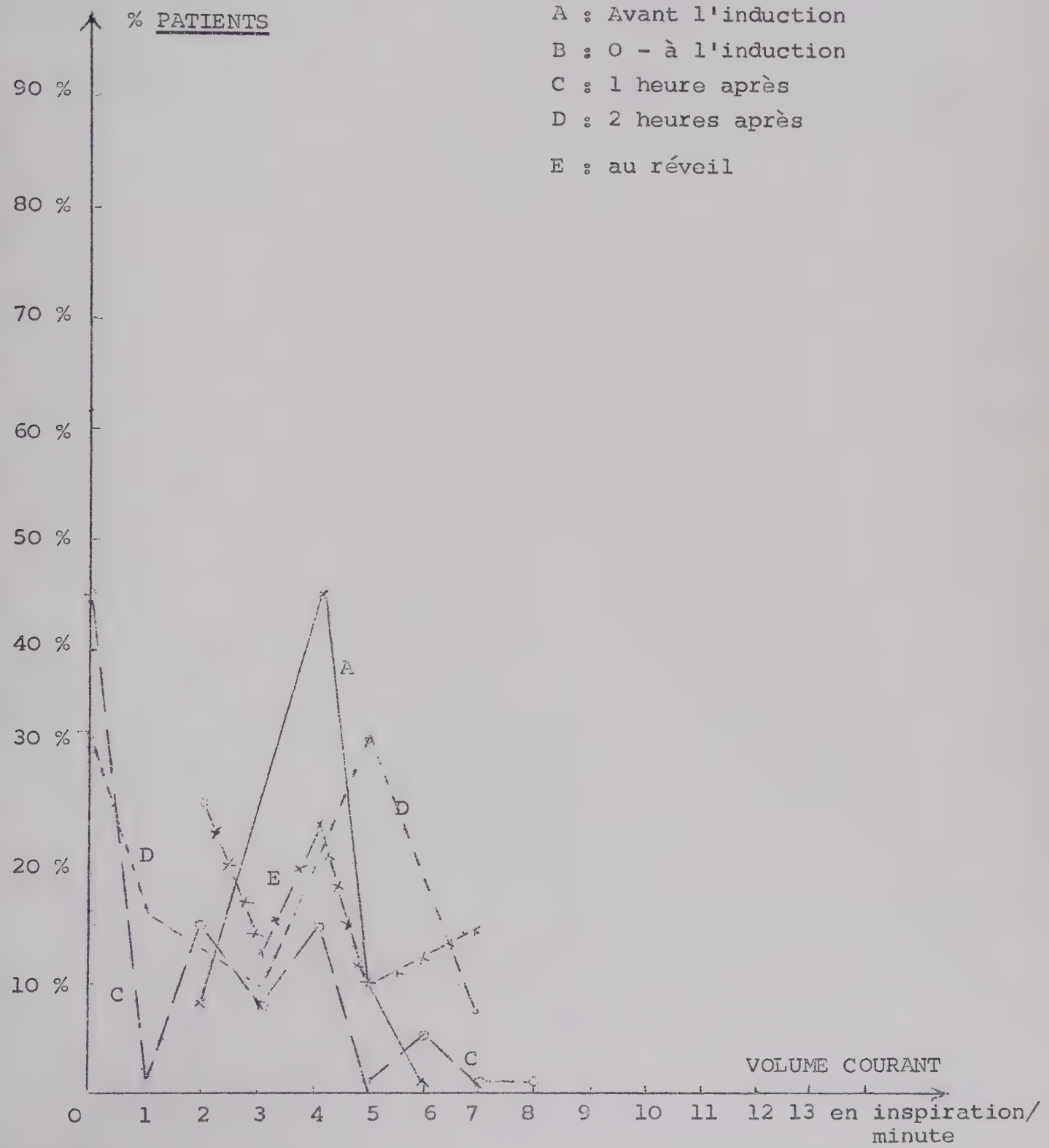
Résultats exprimés en valeur absolue

| POULS | INDUCTION | 1/2 H | 1 H | 1 H 30 | 2 H. | 2 H 30 | 3 H | FIN |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| + 30 | | 1 | 1 | | 1 | | | |
| + 20 | | | | 1 | | | | 3 |
| + 10 | 3 | 3 | 5 | 2 | 2 | 2 | 2 | 10 |
| 0 | 9 | 12 | 9 | 3 | 1 | | | 14 |
| - 10 | 23 | 17 | 13 | 7 | 5 | 3 | | 13 |
| - 20 | 10 | 12 | 9 | 5 | 2 | 3 | 5 | 9 |
| - 30 | 3 | 5 | 1 | | 1 | | | 1 |
| - 40 | 2 | | | | | | | |
| - 50 | | | | | | | | |
| NOMBRE DE PATIENTS | 50 | 50 | 38 | 18 | 12 | 8 | 7 | 50 |

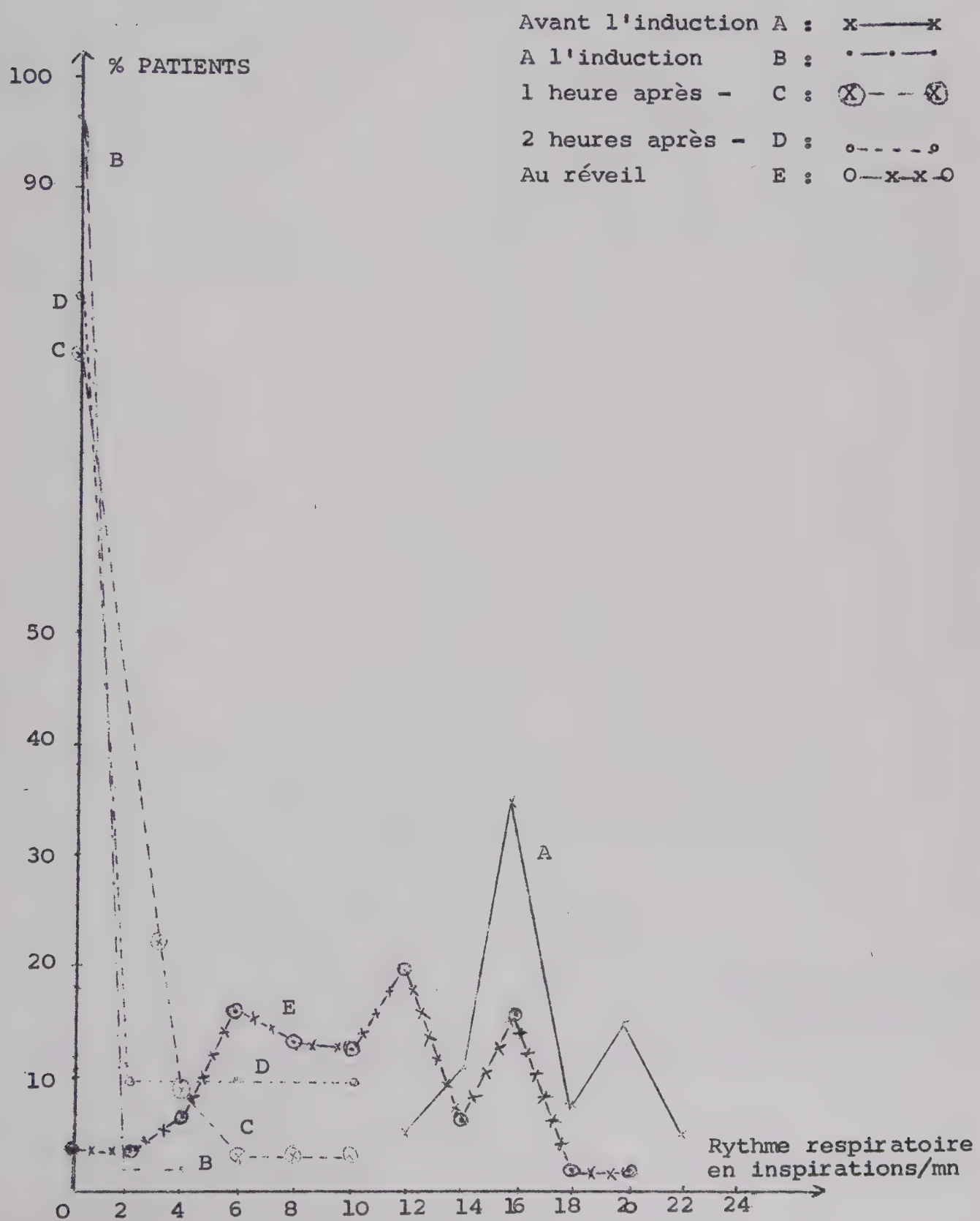
## VARIATIONSDU VOLUME COURANT : VOLUME SEUL

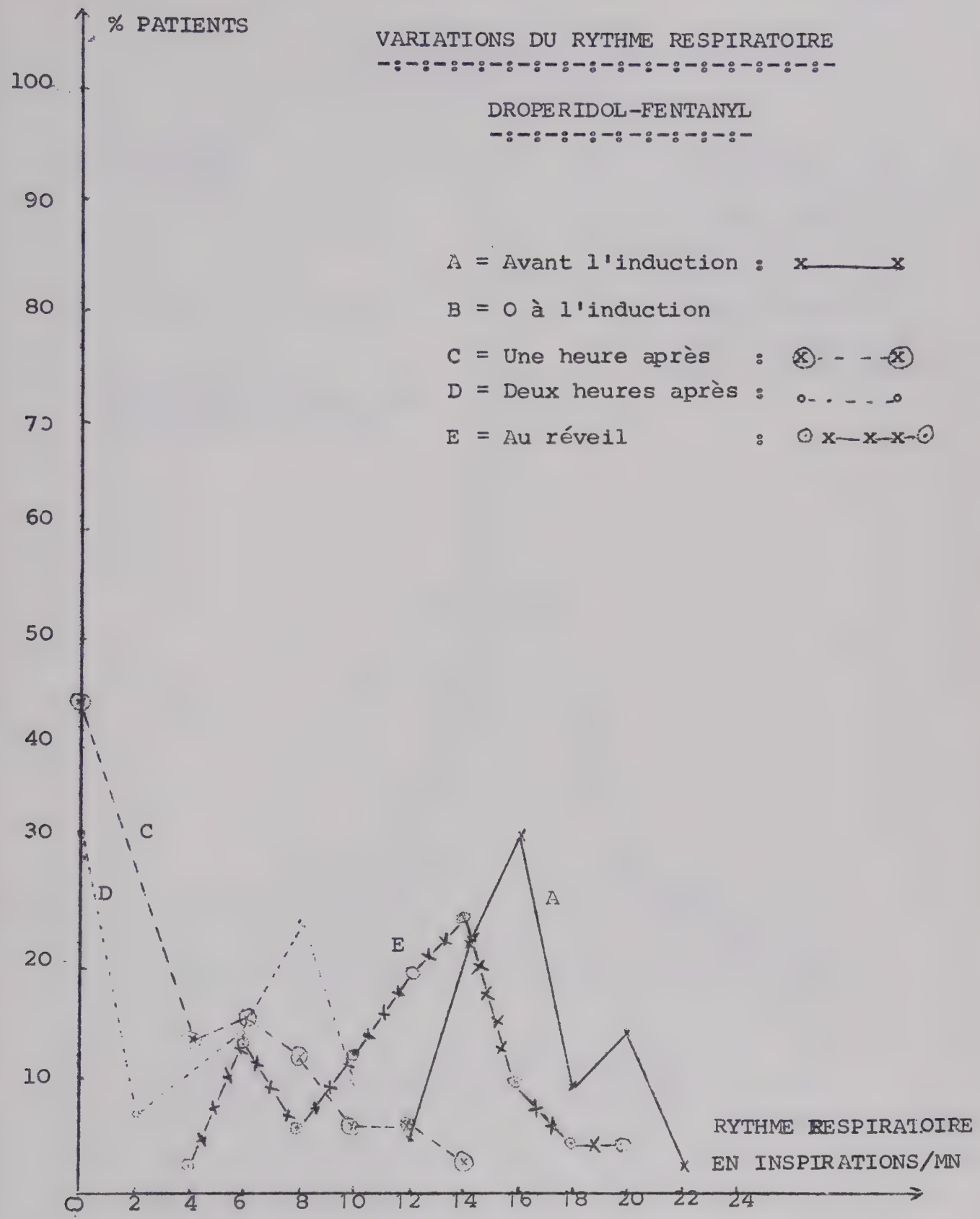


VARIATIONS DU VOLUME COURANT : DROPERIDOL-FENTANYL

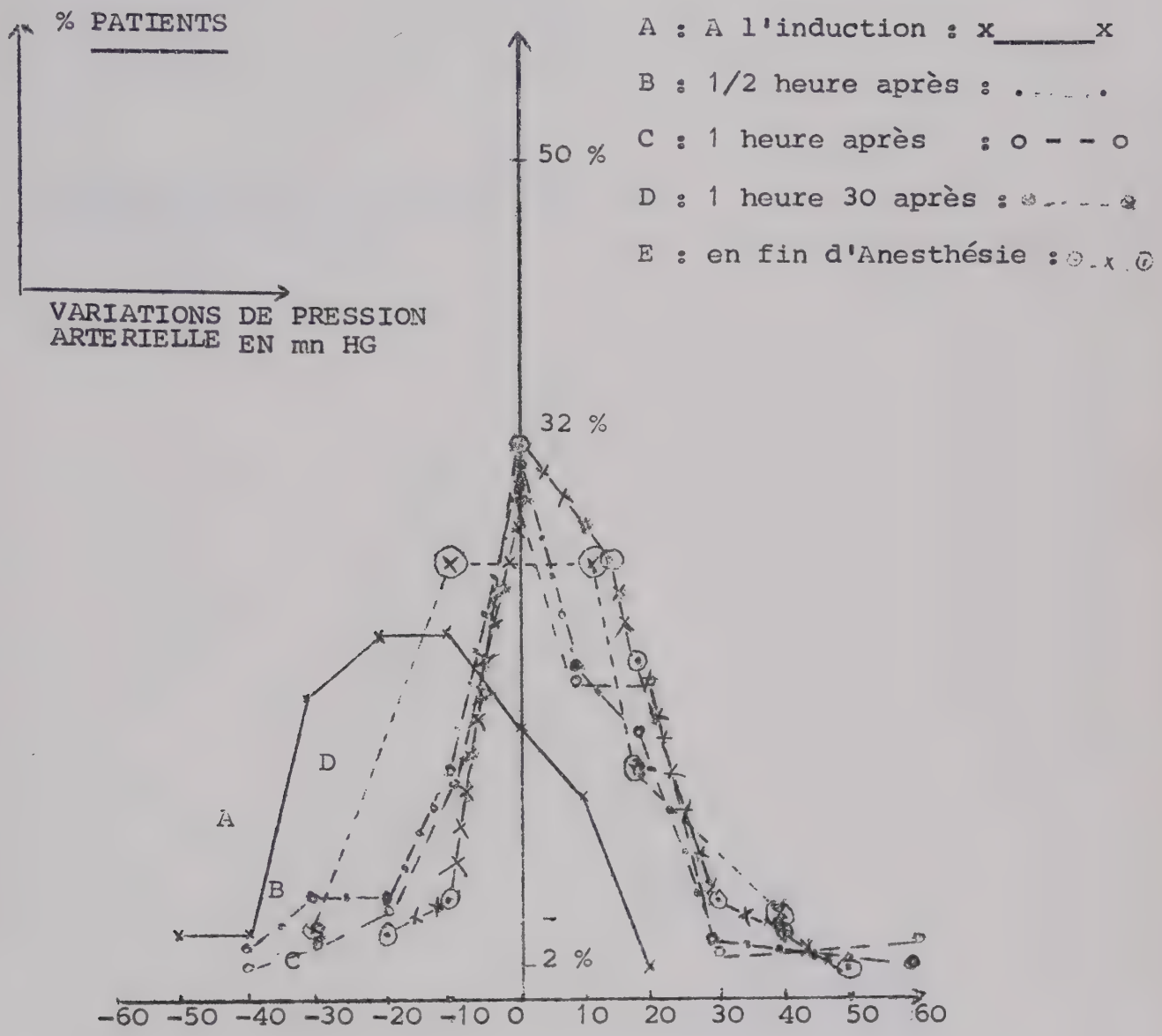


VARIATIONS DU RYTHME RESPIRATOIRE - FENTANYL SEUL



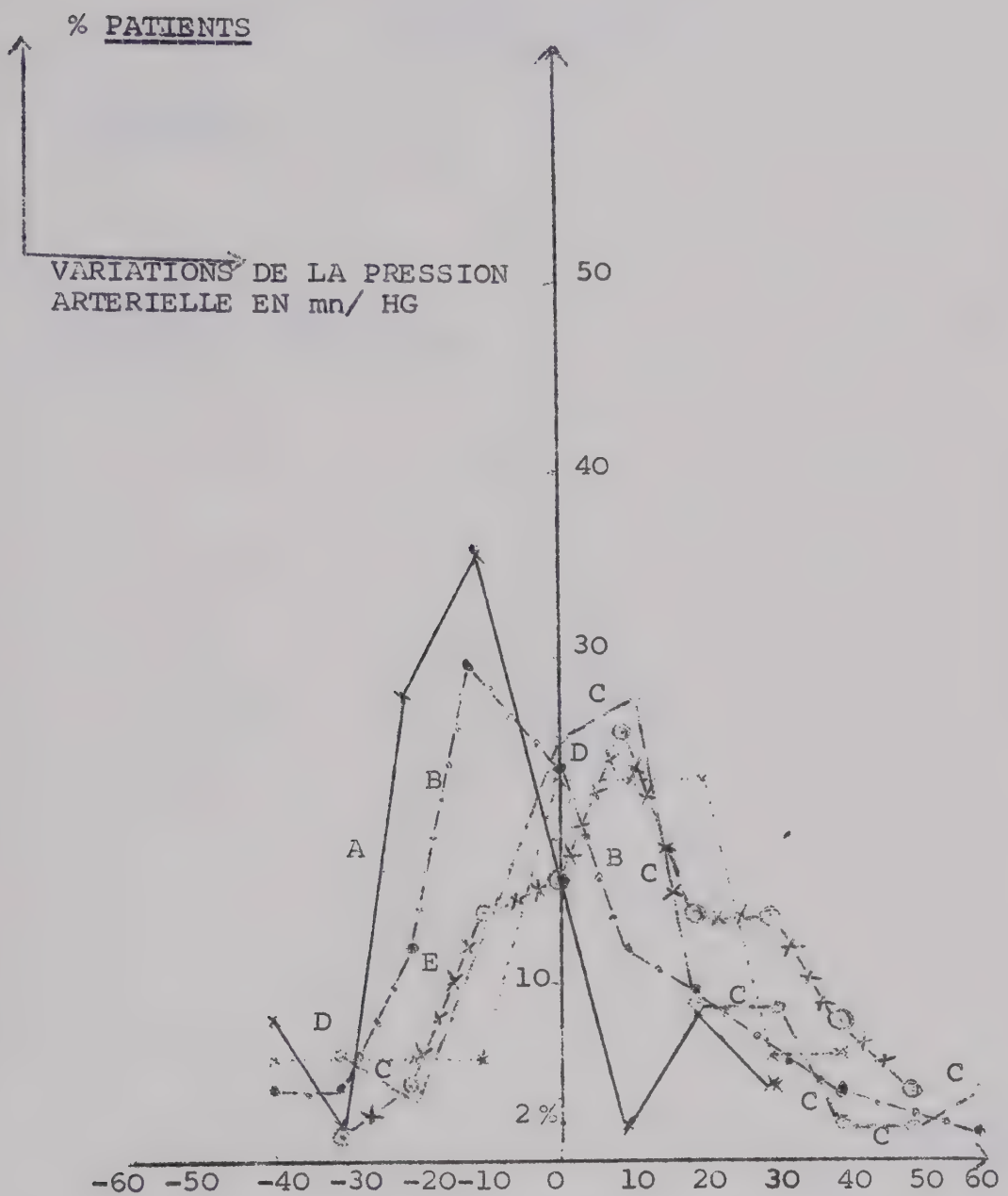

% PATIENTS
VARIATIONS DU RYTHME RESPIRATOIRE
DROPERIDOL-FENTANYL
A = Avant l'induction :
B = O à l'induction
C = Une heure après :
D = Deux heures après :
E = Au réveil :
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
A
C
D
E
RYTHME RESPIRATOIRE
EN INSPIRATIONS/MN

# F E N T A N Y L S E U L




VARIATIONS DE LA PRESSION ARTERIELLE

DROPERIDOL FENTANYL



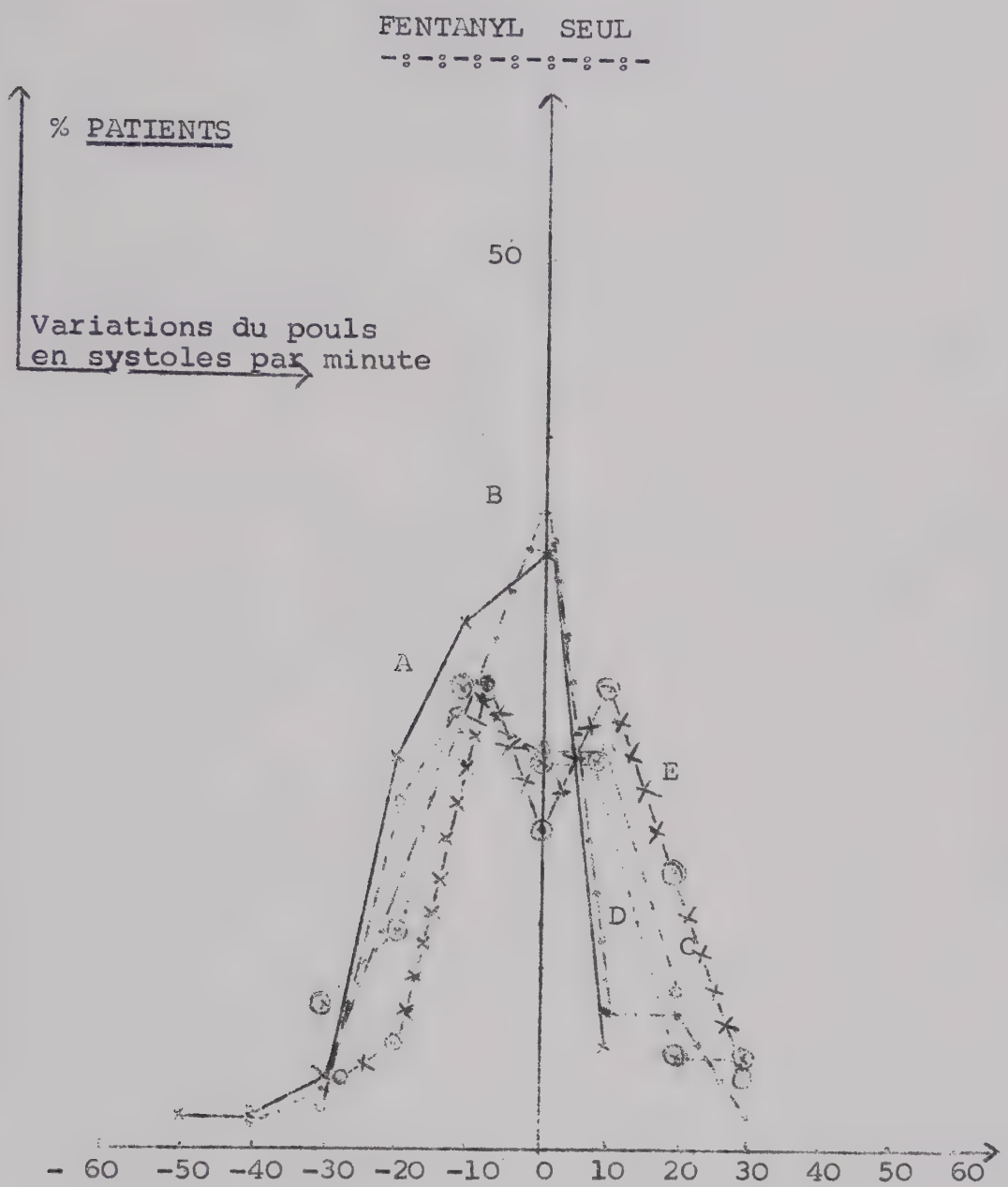

A - Après l'induction : x———x

B - 1/2 Heure après : ·—·—·—·

C - 1 heure après : o———o

D - 1 heure 30 après : ⊗- - -⊗

E - en fin d'anesthésie ○—x— x—○



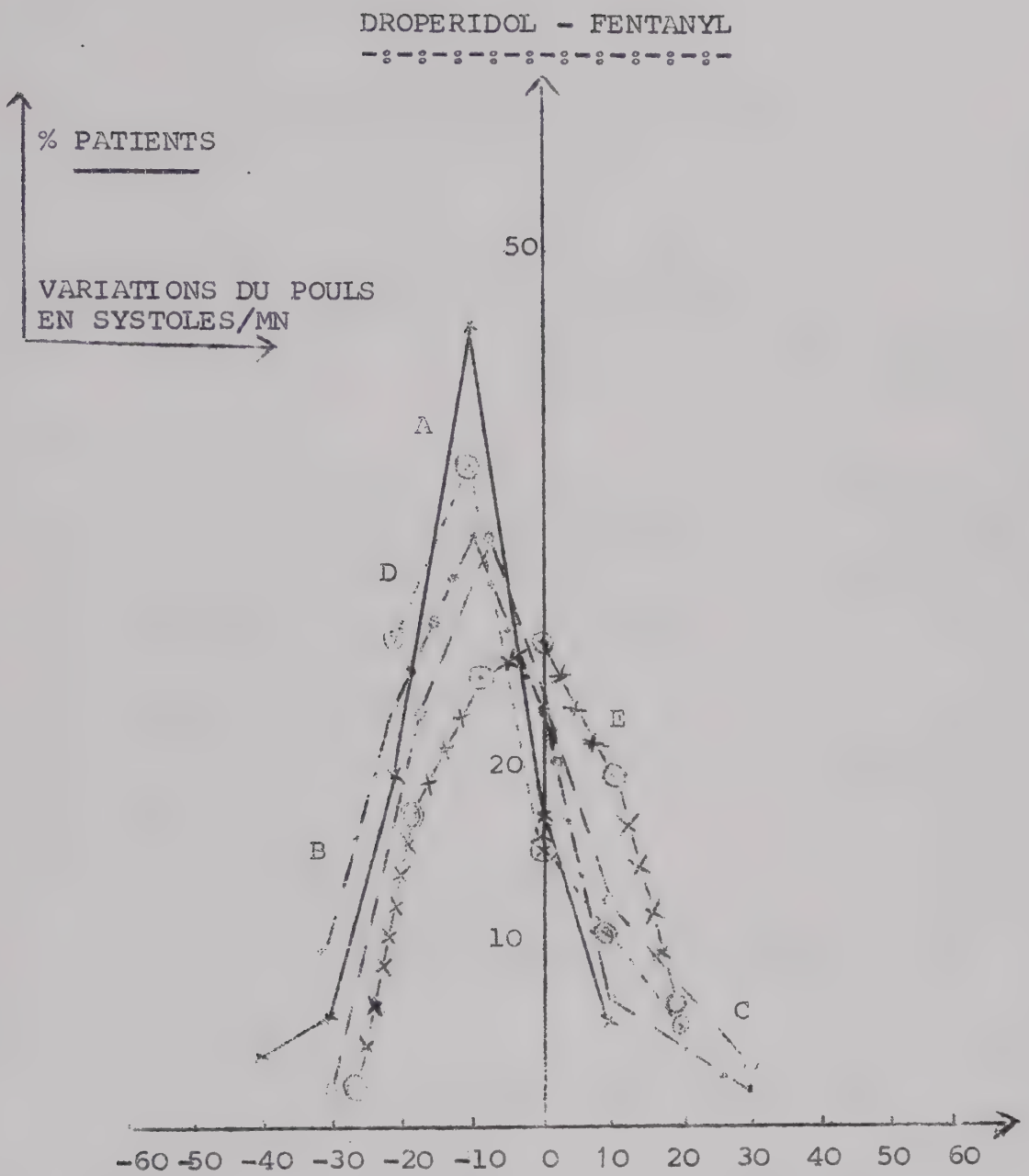

A : APRES L'INDUCTION : x——x

B : 1/2 HEURE APRES : ., —.— .— .

C : 1 HEURE APRES : ○— — — —○

D : 1 HEURE TRENTE APRES : ⊗- - - - -⊗

E : EN FIN D'ANESTHESIE : ⊙— x— x— x—⊙




A : A L'induction : x——x

B : 1/2 H. après : • — • — •

C : 1 heure après : o— — — o

D : 1 heure trente après : ⊗ - - - ⊗

E : en fin d'anesthésie : o—x—x—x—o

## 4 - ANALYSE COMPARATIVE DES RESULTATS

VENTILATION SPONTANEE

(en nombre absolu de cas)

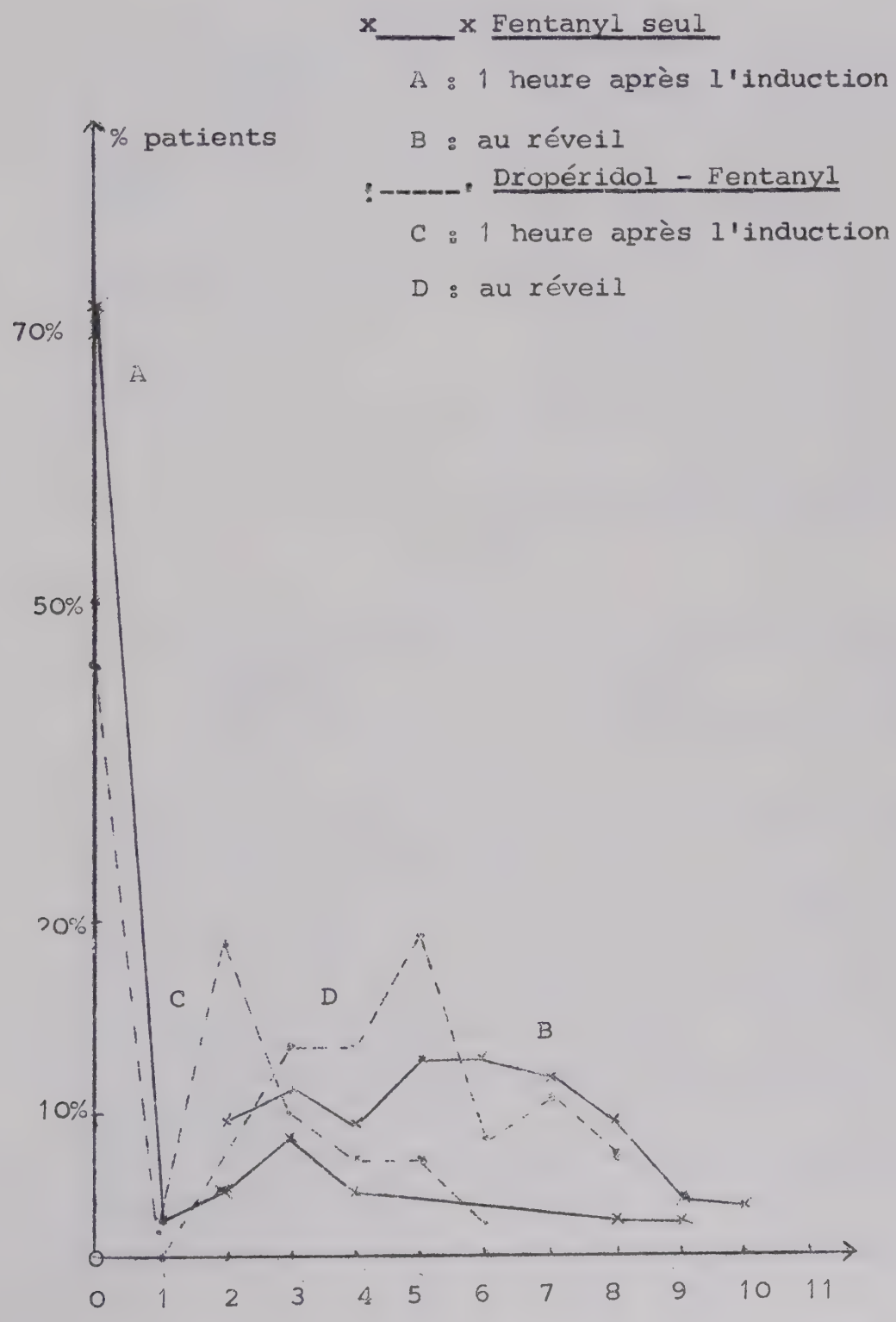
| VENTILATION SPONTANEE | SERIE I | SERIE II |
|---|---|---|
| POSSIBLE JUSTE APRES L'INDUCTION | 2 | 0 |
| POSSIBLE TEMPORAIREMENT EN COURS D'ANESTHESIE | 11 | 25 |
| INSUFFISANTE | 11 | 17 |
| TEMPORAIREMENT SUFFISANTE | 0 | 7 |
| DISPARITION APRES REINJECTION DE FENTANYL | 11 | 17 |
| IMPOSSIBLE | 39 | 26 |
| DELAI MOYEN D'APPARITION APRES L'INDUCTION EN MINUTES | 28 | 23 |
| DELAI MOYEN D'APPARITION APRES LA DERNIERE INJECTION | 56 | 49 |

VARIATIONS DU VOLUME RESPIRATOIRE (MINUTE EN ML)

(Résultats exprimés en chiffre absolu de malades)

| V.R.M. en ML. | SERIE I | | SERIE II | |
|---|---|---|---|---|
| | 1 H. | FIN | 1 H. | FIN |
| 0 | 26 | | 17 | |
| 0 à 1 000 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 1 000 à 2 000 | 2 | 5 | 9 | 5 |
| 2 000 à 3 000 | 3 | 6 | 4 | 9 |
| 3 000 à 4 000 | 2 | 5 | 3 | 9 |
| 4 000 à 5 000 | | 8 | 3 | 12 |
| 5 000 à 6 000 | | 8 | 1 | 4 |
| 6 000 à 7 000 | | 7 | | 6 |
| 7 000 à 8 000 | 1 | 5 | | 4 |
| 8 000 à 9 000 | 1 | 2 | | 1 |
| 9 000 à 10 000 | | 2 | | |
| 10 000 à 11 000 | | | | |
| NOMBRE DE PATIENTS | 36 | 50 | 38 | 50 |

## VARIATIONS DU VOLUME RESPIRATOIRE MINUTE



# DUREE ET DOSES

## D U R E E

| DUREES | SERIE I | SERIE II |
|---|---|---|
| DUREE MOYENNE DES INTERVENTIONS | 1 H 30 | 1 H 35 |
| DUREES EXTREMES | 50 mn et 340 mn | 45 mn et 270 mn |

## DOSE MOYENNE POUR UNE INTERVENTION MOYENNE

### INDUCTION

| INDUCTION | SERIE I | SERIE II |
|---|---|---|
| THIOPENTAL EN CENTIGRAMMES | 25,5 | 7,74 |
| CELOCURINE EN MILLIGRAMMES | 67,1 | 61 |
| FENTANYL EN GAMMAS | 334 | 285 |
| THIOPENTAL/KG DE POIDS | 0,40 | 0,125 |
| CELOCURINE/KG DE POIDS | 1,05 | 0,98 |
| FENTANYL/KG DE POIDS | 5,22 | 4,60 |

## E N T R E T I E N

| DOSES D'ENTRETIEN POUR UNE INTERVENTION MOYENNE | SERIE I | SERIE II |
|---|---|---|
| THIOPENTAL EN CENTIGRAMMES | 2,2 | 1,02 |
| CELOCURINE EN MILLIGRAMMES | 14,1 | 9 |
| FENTANYL EN GAMMAS | 566 | 354 |
| FENTANYL/KG DE POIDS | 8,1 | 5,7 |

## R E I N J E C T I O N S

| NOMBRE DE REINJECTIONS | SERIE I | SERIE II |
|---|---|---|
| THIOPENTAL | 57 | 16 |
| CELOCURINE | 22 | 14 |
| FENTANYL | 238 | 183 |

| INTERVALLES MOYENS ENTRE LES REINJECTIONS EN MINUTES | SERIE I | SERIE II |
|---|---|---|
| THIOPENTAL | 80 mn | 300 mn |
| FENTANYL | 19 mn | 27 mn |

DOSES MOYENNES DE FENTANYL

| DOSES MOYENNES DE FENTANYL | SERIE I | SERIE II |
|---|---|---|
| PAR REINJECTION EN GAMMAS | 118,6 | 96,6 |
| PAR HEURE | 374,2 | 220 |
| PAR MINUTE | 6,24 | 3,7 |
| PAR KG ET PAR HEURE | 5,85 | 3,55 |

DROPERIDOL :

A été injecté dans la IIème série dix minutes avant l'induction et n'a jamais été réinjecté :

- DOSE MOYENNE PAR INTERVENTION : 10,56 mg
- DOSE MOYENNE PAR KILOGRAMME DE POIDS : 0,17 mg/kg

*
** **

| DOSES TOTALES POUR UNE INTERVENTION MOYENNE | SERIE I | SERIE II |
|---|---|---|
| THIOPENTAL EN CENTIGRAMMES | 27,7 | 8,76 |
| CELOCURINE EN MILLIGRAMMES | 81,2 | 70 |
| FENTANYL EN GAMMAS | 900 | 639 |
| THIOPENTAL/KG DE POIDS | 0,43 | 0,14 |
| FENTANYL/KG DE POIDS | 14 | 10,3 |

| HYPERTONIE | | SERIE I | SERIE II |
|---|---|---|---|
| DEGRE D'HYPERTONIE | + | 2 | 9 |
| | ++ | 7 | 10 |
| | +++ | 16 | 8 |
| TOTAL | | 25 | 27 |
| A NECESSITE L'INJECTION DE CURARE | | 22 | 14 |
| A CEDE A L'INJECTION DE CURARE | | 22 | 14 |
| SURVENUE EN DEBUT D'ANESTHESIE | | 16 | 9 |
| TEMPS MOYEN APRES L'INDUCTION (en mn) | | 20 | 18 |
| GENE LA VENTILATION (DIFFICULTE D'INSUFFLATION) | | 9 | 6 |

- H Y P E R T O N I E -

(en nombre absolu de cas)

| C A R A C T E R I S T I Q U E S | SERIE I | SERIE II |
|---|---|---|
| Nausées | 1 | 2 |
| Vomissements | 8 | 2 |
| Frissons | 6 | 2 |
| Excitation et réveil brutal | 7 | 3 |
| Apnée supérieure à 10 minutes | 2 | 2 |
| "Ne respire qu'avec stimulus < 10 mn" | 4 | 7 |
| "Ne respire qu'avec stimulus > 10 mn" | 10 | 6 |
| Irrégularité respiratoire en fréquence et amplitude | 12 | 2 |
| Vertiges | 1 | 0 |
| Convulsions | 0 | 0 |
| Mauvais remplissage capillaire | 0 | 1 |
| Cyanose | 2 | 2 |
| Conscience très précise dès le réveil | 36 | 35 |
| Autres incidents subjectifs plus tardifs | 8 | 11 |
| Toux sur la sonde | 2 | 6 |
| Temps entre la dernière injection de Fentanyl et le réveil (en minutes) | 56 | 49 |
| Temps extrêmes | 35 & 120 | 25 & 90 |

PRINCIPALES CARACTERISTIQUES AU REVEIL

(En nombre absolu de cas)

5 - REMARQUES

Signalons le cas d'un patient de 35 ans, traité par NOZINAN, HALOPERIDOL et LARGACTIL, endormi dans la Série I, et dont l'anesthésie a été très médiocre : Hypertonie réapparaissant deux fois après administration de CELOCURINE, ventilation difficile, toux sur la sonde, sécrétions salivaires importantes malgré 1 400 gammas de FENTANYL, 37,5 centigrammes de THIOPENTAL, 110 milligrammes de CELOCURINE en trois injections, pour une durée de deux heures chez un sujet pesant 54 kilogrammes et anesthésié pour des extractions multiples.

Dans deux cas de la série II, l'intubation oro-trachéale a pu être réalisée sous Célocurine et après Fentanyl et anesthésie locale de la glotte en stimulant verbalement la respiration du patient.

Aucune modification cardio-vasculaire n'a été notée après l'infiltration xylo-adrénalinée à 1 % pratiquée quasi systématiquement par le chirurgien.

Après l'induction, la plupart des patients avaient des pupilles en position normale (et en myosis) mais quelques cas de strabisme divergent ou nystagmus horizontal ont été observés.

En cours d'anesthésie deux rythmes de Cheynes-Stokes ont été relevés dans la série II.

Dans l'après-midi qui a suivi le réveil les signes suivants ont été notés chez quelques patients :

- Douleurs notables,
- gêne respiratoire avec sensation

d'étouffement et "asthénie respiratoire" ;

- somnolence ;
- céphalées ;
- pleurs (3 cas) ;
- poussée sudorale (1 cas - série II) ;
- logorrhée (1 cas - série I) ;
- Malaise en position demi-assise

(1 cas - série I).

*

* *

# IV - D I S C U S S I O N

# D I S C U S S I O N

Au terme de cette étude portant sur cent anesthésies générales réalisées en chirurgie maxillo-faciale à l'aide du citrate de fentanyl, il advient qu'une respiration spontanée, si elle s'est avérée possible, a toujours été insuffisante ou par trop fragmentaire.

Les deux séries de cinquante cas chacune sont comparables, réparties de façon assez semblable en durée (1 H 30 et 1 H 35 en moyenne), en poids (64 et 62 kg en moyenne), en âge moyen (29 et 34 ans) et en nature des interventions.

Il convient maintenant d'essayer, avec prudence de traduire ces résultats par :

- l'analyse des doses de substances employées ;
- leurs effets sur les systèmes respiratoire et cardio-vasculaire ;
- leurs autres répercussions ;
- l'analyse globale des anesthésies relatives aux deux séries comparatives.

## ANALYSE DES DOSES DE SUBSTANCES EMPLOYEES :

### - LE DROPERIDOL :

Employé à l'induction à la dose moyenne de 10,56 mg par intervention dans la série II, il n'a jamais été réinjecté en cours d'intervention, ceci en rai-

-son de son action assez prolongée (deux heures environ d'après BOISSIER).

Le protocole anesthésique ayant par ailleurs été identique dans les deux séries et les doses moyennes de thiopental et de fentanyl s'avérant moindres dans la seconde série (8,76 cg de thiopental contre 27,7 cg dans la série I et 639 gammas de fentanyl contre 900 gammas dans la série I), il semble bien que le dropéridol interfère avec le thiopental quant à la perte de conscience (effet d'addition) et avec le fentanyl quant à l'effet analgésique (effet de potentialisation) noté par J. YELNOSKY et J.F. GARDOCKI) puisque par lui-même le dropéridol est dénué d'une activité analgésique.

- LE THIOPENTAL :

Il a été administré lors de l'induction à doses minimes pour assurer seulement la perte de conscience : en moyenne 25,5 cg dans la série I et 7,7 cg dans la série 2, par intervention. Cette différence notable peut être expliquée d'une part par un effet d'addition du dropéridol quant à la perte de conscience dans la série II et d'autre part par le fait que les inductions dans la série I ont été plus instables obligeant à des réinjections minimes et immédiates de thiopental pour stabiliser le plus vite possible une induction " "orageuse ..." on a procédé dans deux cas seulement à des réinjections de 2 à 5 cg devant un réveil brutal et mal prévu en cours ou en fin d'anesthésie. Le plus grand nombre de réinjections nécessité dans la série I (57 contre 16) a correspondu dans la plupart des cas à un ré-

-veil brutal et bruyant que rien ne laissait prévoir ; dans la série II, c'est souvent à la suite du maintien ou de notre volonté d'améliorer une respiration que la même situation s'est reproduite.

Dans la série II, l'analyse statistique aboutit à une réinjection moyenne toutes les cinq heures : aucune des interventions n'ayant une telle durée dans cette série, le thiopental est donc en théorie non nécessaire à un anesthésiste expérimenté ... On retrouve là la définition de la neuroleptanalgésie.

- LE SUCCICURARIUM :

Ce curare a été retenu en raison de son action extrêmement brève qui laisse penser qu'elle interfère peu avec la suite de l'anesthésie. Il a été employé à la dose voisine de 1 mg/kg au moment de l'intubation. Dans certains cas, et devant une hypertonie du troisième degré (+++) il a été réinjecté à la dose de 25 à 50 mg ce qui dans 100 % des cas dans les deux séries a entraîné une sédation de cette hypertonie.

Les doses totales moyennes par intervention ont été de 81,2 mg dans la série I et de 70 mg dans la série II, cette différence pouvant être expliquée par une fréquence un peu plus élevée des hypertonies importantes dans la série I.

- LE FENTANYL :

Devant notre souci à essayer de préserver une respiration spontanée, il a toujours été injecté à

une dose la plus petite possible compatible avec une anesthésie stable.

A l'induction, plusieurs réinjections successives ont toujours été nécessaires et une dose "de charge" est obligatoire pour permettre une induction sans difficultés (augmentation transitoire de la pression systolique, manifestations d'intolérance du tube endo-trachéal) La dose moyenne a été de 334 gammas dans la série I et de 285 gammas dans la série II : Cette différence peut être expliquée par une plus grande instabilité de l'induction déjà mentionnée, dans la série I et peut-être par une potentialisation de l'effet analgésique par le dropéridol dans la série II.

Seule substance réinjectée tout au long de l'anesthésie, elle a permis son entretien. L'étude des doses moyennes de fentanyl utilisées à partir d'une dose minime arbitrairement fixée à 50 gammas révèle que dans la majorité des cas, les doses efficaces ont été d'environ 100 gammas par réinjection dans les deux séries (118 dans la série I et 96 dans la série II) avec un intervalle moyen entre les réinjections de 19 minutes dans la série I et de 27 minutes dans la série II. Cette petite différence peut être attribuable au dropéridol. Cependant,à des doses théoriques de réinjections identiques et régulièrement espacées, il semble préférable au début de l'intervention d'administrer des doses de réinjection de 150 à 200 gammas, puis au fur et à mesure que l'anesthésie se prolonge il convient d'une part, d'espacer le plus possible les injections entre elles et d'autre part

d'en restreindre la posologie à 50 gammas lorsque l'intervention touche à son terme.

Enfin pour éviter les risques d'accumulation du produit et obtenir un réveil rapide, il convient de pratiquer la dernière injection de fentanyl environ 50 minutes avant la fin présumée de l'intervention : 56 minutes entre la dernière injection et le réveil dans la série I et 49 minutes dans la série II.

Nous nous bornerons à signaler cette petite différence sans pouvoir prétendre l'attribuer soit au dropéridol soit aux doses totales moindres de thiopental et de fentanyl dans la série II.

## EFFETS DE L'ANESTHESIE SUR LE SYSTEME RESPIRATOIRE

L'analyse des résultats montre que la ventilation spontanée est impossible à réaliser avec une analgésie suffisante dans 78 % des cas de la série I et dans 52 % de ceux de la série II.

Le délai moyen d'apparition de la première spontanée après l'induction (et toujours au moins une réinjection de fentanyl) a été de 28 minutes dans la série I et de 23 minutes dans la série II : Ce délai après l'induction peut s'expliquer dans les deux séries par les doses de "charge" en fentanyl obligatoires au début de toutes les interventions. Ce temps moins long dans la série II doit être avant tout lié aux doses moins importantes de fentanyl et de thiopental dans cette série.

Ainsi à l'induction, en pratique, l'apnée est constante. Cependant en théorie, et nous l'avons tenté

deux fois avec succès, l'intubation sous dropéridol, thiopental et fentanyl, et anesthésie locale de la glotte est "subtilement" réalisable en y adjoignant le stimulus répétitif de "respirez Madame !, respirez Monsieur !...". Mais c'est là une respiration spontanée sur une corde raide et tout à fait incompatible avec une analgésie de quelque valeur. La détermination de la durée de l'apnée après l'induction et avant toute réinjection n'est pas possible en chirurgie maxillo-faciale où la douleur est notable dès le début des actes.

Plus loin dans l'intervention et le plus souvent au cours de "poses" dans la douleur de l'acte chirurgical, la ventilation spontanée s'avère possible temporairement mais toujours insuffisante, en pointillé dans 22 % des cas de la série I et dans 34 % de ceux de la série II. Elle se manifeste alors par une fréquence basse et un volume courant élevé dont le produit donne un volume respiratoire minute inférieur à la normale.

Cependant une respiration spontanée fragmentairement satisfaisante et brève a pu être obtenue dans seulement 14 % des cas de la série II.

Au réveil, la reprise respiratoire spontanée se fait 56 minutes après la dernière injection de fentanyl dans la série I et 49 minutes après en moyenne dans la série II. La durée d'action du citrate de fentanyl étant évaluée à 15 minutes environ par les pharmacologues et la douleur devenant moindre en fin d'intervention, on peut expliquer ce laps de temps relativement long après

la dernière injection par un déséquilibre brutal douleur-analgésie et donc un surdosage relatif et une accumulation des doses.

Si on considère les courbes comparatives des V.R.M., on constate que si la série II induit un meilleur pourcentage, la qualité du V.R.M. de la série I est plus satisfaisante (48 % avant un V.R.M. $\geqslant$ 5 l/mn dans la série I contre 30 % dans la série II). Au réveil, c'est le volume courant qui augmente d'abord dans la série I alors que dans la série II la fréquence augmente plus vite.

Si on considère la reprise de conscience, elle précède toujours un peu la reprise ventilatoire (même en cours d'intervention des patients ont pu effectuer des mouvements de grande amplitude, en apnée, mais dans ce cas on peut invoquer une douleur intense pour expliquer l'apnée). Cet "oubli de respirer" au réveil, cette "analgésie respiratoire" si elle donne envie d'épiloguer ... sur une douleur éventuelle utile à la respiration ... semble contenir l'essence de l'impossibilité de préserver une respiration spontanée avec le fentanyl.

Quant au dropéridol utilisé seulement dans la série II, il induit dans notre étude une diminution des doses des autres substances et, soit plus vraisemblablement par cette diminution, soit par une action directe, il semble agir dans le sens d'un effet "nalorphine like" (50 % de ventilation spontanée et temporaire possible contre 22 % avec le fentanyl utilisé seul). Mais l'importance des dépressions respiratoires sont telles que même si cet effet existe, il ne peut compenser valablement cette dépres-

-sion, la ventilation spontanée étant le plus souvent possible grâce à de fréquentes réinjections de faible dose de fentanyl (de l'ordre de 50 gammas) survenant après une petite dose à l'induction et pour des interventions les moins douloureuses.

## EFFETS DE L'ANESTHESIE SUR LE SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE

L'hypotension surtout objectivée à l'induction dans la série II et dûe à l'addition des effets du fentanyl et du dropéridol (effet adrénolytique et sympathique alpha bloquant) n'a jamais nécessité de mesures particulières (70 % des patients ont eu une hypotension à l'induction dans les deux séries et 16 % n'ont pas modifié leur chiffre initial.).

Au cours de l'anesthésie, les phases d'allègement sont marquées d'une façon générale par une élévation tensionnelle.

Au réveil, la pression systolique est de nouveau identique ou légèrement supérieure à celle notée avant l'intervention.

Quant à la bradycardie, induite par le fentanyl, elle n'a jamais nécessité de réinjection d'atropine dans notre étude (50 % des patients ont eu une diminution du rythme cardiaque à l'induction dans la série I et 76 % dans la série II).

Au réveil une bradycardie a persiste chez 36 % des patients de la série I et chez 46 % de ceux de la série II.

Le pouls et la pression artérielle systolique sont de bons signes de surveillance d'un allègement éven-

-tuel, mais l'augmentation de pression donne un meilleur renseignement que le pouls.

## AUTRES EFFETS

### HYPERTONIE

Nous avons relevé une hypertonie au troisième degré dans 32 % des cas de la première série et dans 16 % de ceux de la série II. Elle est survenue en début d'anesthésie dans 64 % des cas de la série I et dans 36 % de ceux de la série II.

Enfin elle a gêné la ventilation (difficulté d'insufflation et apparition du réflexe paradoxal de Head) dans 36 % des cas de la série I et dans 24 % de ceux de la série II ; elle est dûe au citrate de fentanyl, les différences entre les deux séries s'expliquant par les doses plus importantes de fentanyl dans la série I.

Chaque fois cette hypertonie a cédé à l'injection de curare pour réapparaître parfois quand l'effet de ce dernier était épuisé.

Elle apparaît donc le plus souvent après l'induction et se manifeste cliniquement par une augmentation du tonus des masses musculaires des membres de l'abdomen, du thorax et du cou (analogie au phénomène de Straub-Herman). Elle n'est pas toujours concomittante d'une gêne à la ventilation (diminution de la compliance pulmonaire).

D'après nos résultats, une différence notable (hormis l'intensité de l'hypertonie) n'apparaît pas entre les séries, l'injection préalable du neuro-

-leptique n'objectivant pas d'effet clinique de cette nature. (Dans certains cas d'ailleurs le dropéridol provoquerait une hypotonie, pour d'autres au contraire des signes extrapyramidaux).

Son interprêtation clinique n'est pas univoque car elle survient parfois comme la manifestation d'un réveil brutal : contraction des masseters et impossibilité fréquente pour le chirurgien à ouvrir la bouche du patient, ou comme une conséquence de modifications respiratoires d'une part et d'une réaction réflexe à la douleur et à une analgésie insuffisante d'autre part.

Enfin cette hypertonie n'apparaît jamais en fin d'anesthésie et au réveil ce qui semble confirmer l'action médullaire du fentanyl.

ACTION EMETISANTE

Nous avons observé huit vomissements dans la série I et deux dans la série II, ce qui tend à confirmer l'action anti-émétisante par l'intermédiaire d'une dépression de la trigger-zone, du dropéridol.

Si on peut incriminer l'action du fentanyl, il faut surtout préciser qu'il s'agissait de patients ayant tous subi des interventions dans la cavité buccale et qui étaient sollicités par un saignement résiduel.

LES EFFETS RELEVES DANS L'APRES-MIDI

des interventions sont à mettre sur le compte de la sensibilité particulière de certains patients et n'ont été notés qu'à titre indicatif : néanmoins ils confirment la nécessité d'une surveillance attentive post-opératoire

au lit du patient.

Les variations de la température centrale ne nous ont pas paru significatives.

Quant à la mesure des gaz du sang, notre protocole anesthésique ne nous a pas permis de l'inclure.

## ANALYSE GLOBALE DES ANESTHESIES RELATIVES AUX DEUX SERIES COMPARATIVES

De par notre protocole "à la recherche d'une respiration spontanée", les anesthésies des deux séries n'ont pas été un modèle d'homogénéité et de stabilité ... Le dropéridol associé dans la série II à des doses à "minima" de fentanyl (de nombreux auteurs sont partisans actuellement de l'anesthésie analgésique avec du fentanyl à haute dose) il semble dans notre étude avoir eu un rôle modulant et régulateur tout au long de l'anesthésie.

### L'INDUCTION

Dans la série II a été plus facile, moins précipitée, le patient pouvant reprendre une respiration sur ordre en cas d'intubation difficile (2 cas) et les doses de thiopental et de fentanyl ont été moindres.

### L'ENTRETIEN

de l'anesthésie n'a jamais permis de maintenir une respiration spontanée de bout en bout sans que se produisent les signes d'un réveil proche.

Les signes de surveillance qui ont commandé les réinjections furent les suivants :

- mouvements plus ou moins importants des extrémités ;

- élévation de la pression artérielle ;
- augmentation du pouls,
- contraction des masseters et impossibilité pour le chirurgien d'ouvrir la bouche ;
- Difficulté d'insufflation - bucking ;
- retour de la conscience.

Dans la série I, parfois rien n'a semblé correspondre à une cessation du rôle actif et protecteur du fentanyl et on a d'emblée été surpris par des mouvements notables et un réveil brutal et intempestif (le patient essayant de s'asseoir ou mordant l'opérateur).

LE REVEIL

a été le plus souvent calme après l'interruption du protoxyde d'azote, le patient ouvrant les yeux, respirant sur ordre environ une heure après la dernière injection de fentanyl et tolérant sans difficultés sa sonde endotrachéale. 72 % des patients de la série I avaient une conscience précise dès le réveil contre 70 % de ceux de la série II cependant que les premiers étaient plus "dynamiques" dans l'immédiat :

- auto-extubation ;
- réponse aux questions, commentaires ;
- possibilité d'une écriture "tremblée" ;
- certains ont pu se glisser seuls sur le chariot les ramenant à leur chambre.

Dans tous les cas, la reprise et le maintien d'une respiration satisfaisante demeure le problème majeur de cette méthode : 24 % des patients de la série I

avaient au réveil une irrégularité respiratoire en fréquence et amplitude. 20 % des patients de la série I et 12 % de ceux de la série II ont nécessité un stimulus respiratoire verbal supérieur à dix minutes avant l'obtention d'un automatisme satisfaisant alors que les signes élémentaires du retour de la conscience étaient présents. D'ailleurs les patients à la suite expriment souvent très bien cette "anesthésie respiratoire".

Néanmoins, malgré l'absence de respiration spontanée nécessaire parfois pour des raisons d'ordre technique ou chirurgical, l'intérêt de telles anesthésies réside dans le fait qu'elles permettent de restreindre le nombre et les doses des substances habituellement, ce qui est appréciable en chirurgie maxillo-faciale à des patients parfois âgés et dénutris devant subir des interventions répétitives.

*

* *

# V - C O N C L U S I O N

# C O N C L U S I O N

Nous avons étudié cliniquement cent anesthésies générales de Chirurgie Maxillo-Faciale, réparties en deux séries homogènes de cinquante patients et réalisées pour la première série avec le Fentanyl utilisé seul et pour la seconde série avec le Fentanyl induit par le Dropéridol.

- Pour chaque anesthésie, nous avons à chafois essayé de préserver une ventilation spontanée compatible avec une analgésie satisfaisante pour l'acte chirurgical, la ventilation étant assistée manuellement au ballon dans les autres cas.

- Les conditions d'administration du Fentanyl du début à la fin de l'anesthésie ont été uniquement liées aux signes indiquant un allègement de l'anesthésie gênant le chirurgien, ceci afin de suivre dans le temps les éventuelles périodes de respiration spontanée tout en conférant au Fentanyl le rôle essentiel dans l'anesthésie.

- L'analyse de l'ensemble des résultats permet de retenir essentiellement que dans tous les cas la préservation d'une respiration spontanée est impossible après administration d'une dose suffisante de Fentanyl, donc nécessaire à l'acte chirurgical. En effet, ou bien une respiration est possible et l'analgésie n'est pas satisfaisante ; ou bien l'analgésie est suffisante mais la dépression respiratoire est majeure. Une seule intervention dans la pre-

-mière série a pu être réalisée en respiration spontanée : il s'agissait de la pose d'arcs mandibulaires, intervention très peu douloureuse, et même dans ce cas, si la ventilation était au total suffisante, le rythme en a été toujours irrégulier.

.- A l'induction

Le Fentanyl induit dans tous les cas une dépression respiratoire rapide nécessitant une assistance ventilatoire au masque (le Thiopental injecté pour obtenir la perte de conscience contribue sans nul doute à cette dépression).

L'hypertonie et la difficulté à l'insufflation, décrites par de nombreux auteurs, sont attribuées au rôle des morphiniques sur le muscle strié entraînant une réduction de la mobilité abdominale par diminution de la compliance thoracique et une augmentation de la pression intra-pulmonaire. Par le fait même de notre protocole (Fentanyl à "la demande") nous avons observé de fréquentes hypertonies à l'induction : elles ne se sont jamais manifestées à la suite immédiate de l'injection de l'analgésique, mais chaque fois à la suite de l'insufflation nécessité par l'apnée et qui entraîne une série de secousses expiratoires avec contraction des muscles abdominaux et des masséters.

Cette hypertonie a toujours cédé à l'administration d'un curare permettant l'intubation trachéale.

On peut interpréter cet effet comme résultant d'une stimulation des récepteurs pulmonaires sen-

-sibles aux afférences inhibitrices.

A partir de là, il devient tentant de parler en terme de douleur à propos de la respiration et d'établir un parallélisme entre la transmission nerveuse de la respiration et de la douleur. Nous n'irons pas cependant jusqu'à rejoindre le poète. "Tu fais l'homme, Ô douleur, oui l'homme tout entier".

A l'induction enfin, la comparaison des deux séries fait ressortir l'influence du Dropéridol d'une part sur la plus grande fréquence à la fois des hypertonies et de la restauration partielle d'une respiration spontanée, interprêtée par certains auteurs comme un effet nalorphine like ; d'autre part, sur la réduction des doses de Fentanyl et surtout de thiopental trois fois moindres.

.- Au cours de l'anesthésie

Les manifestations de l'allègement des anesthésies dans l'ordre chronologique ont été les suivantes :

-.- mouvements fin des extrêmités distales des membres ;
-.- contractions des masseters et impossibilité pour le Chirurgien d'ouvrir la bouche du patient ;
-.- difficulté d'insufflation et hypertonie ;
-.- réveil global brutal, le malade se mettant assis et mordant l'opérateur !
-.- dans presque tous les cas, nous avons constaté une chronologie semblable avec des manifestations extra-respiratoires attribuées à la douleur liée à l'intervention qui ont précédé un "réveil" respiratoire.

.- Au_réveil,

Il découle de nos résultats que, dans la série sous dropéridol, les patients ont repris une respiration spontanée satisfaisante un plus tardivement après la dernière injection de Fentanyl que dans la série associant le dropéridol à l'induction.

Dans tous les cas, sans exception, la reprise de conscience s'est effectuée avant la reprise respiratoire après l'arrêt du protoxyde d'azote : les patients étaient alors capables d'exécuter des ordres simples, d'opiner du chef à des questions simples sans manifester aucune gêne envers le tube trachéal. Les réveils ont été, dans la majorité des cas, doux et progressifs, parfois très rapides et brutaux, mais même dans ce cas avec un décalage notable quant à la reprise d'une respiration spontanée objectivant ainsi que la dépression respiratoire était plus importante que la dépression de la conscience.

A ce stade, l'apnée cède à l'ordre verbal puis au stimulus tactile, enfin à un stimulus auditif quelconque.

La reprise d'une respiration automatique en ce qui concerne la première série s'est effectuée très progressivement :

-.- par une fréquence lente et un volume courant élevé au cours d'un profond soupir. Il en résulte que si le volume courant atteint ou dépasse très largement dans certains cas les chiffres témoins enregistrés avant l'anesthésie, la bradypnée persistante entraîne une nette diminution du volume respiratoire minute. Dans cette série, 56 % des pa-

-tients ont un volume courant égal ou supérieur à 500 millilitres et 54 % ont un rythme respiratoire inférieur ou égal à 10 par minute.

En considérant la seconde série (avec Dropéridol), il ressort de nos résultats que la bradypnée est plus rapidement réversible avec parfois des efforts de toux sur la sonde : 34 % des patients avaient au réveil un rythme respiratoire inférieur ou égal à 10 par minute, avec un volume courant moins élevé ; 38 % ont un volume courant supérieur ou égal à 500 millilitres ; la multiplication des deux facteurs entraînant là aussi une diminution du volume respiratoire minute.

Enfin dans la seconde série, deux rythmes de Cheynes Stockes ont été observés.

La comparaison des deux séries a d'autre part montré essentiellement :

-.- une bradycardie et une chute de la pression artérielle maxima plus importante avec le Dropéridol tout au long des interventions, paramètres qui n'ont jamais entraîné de désordres notables.

L'association du Dropéridol a entraîné d'une part une dose moindre de Fentanyl tant à l'induction qu'au cours de l'anesthésie et au total pour la moyenne des interventions, ainsi qu'un intervalle plus espacé des réinjections, d'autre part une dose trois fois moindre de Thiopental à l'induction avec théoriquement aucune réinjection secondaire.

Au total, la Neuroleptanalgésie semble donner une analgésie mieux équilibrée, plus souple, plus

aisée à entretenir avec une reprise de conscience moins franche et plus harmonisée avec la respiration. Dans tous les cas, il convient d'insister sur une surveillance très attentive du volume respiratoire minute des patients malgré un retour précoce de la conscience, et sur le rôle que jouent les stimuli perçus par le patient pour antagoniser partiellement en fin d'intervention la dépression respiratoire, celle-ci en effet en apparence peu importante à la fin de l'intervention peut redevenir majeure lorsque le malade est isolé dans le calme de sa chambre.

Néanmoins, l'anesthésie de la neuroleptanalgésie avec le Fentanyl apparaissent comme deux méthodes complémentaires et satisfaisantes en chirurgie maxillo-faciale. Bien que réversible dans certains cas par la Nalorphine, la dépression respiratoire induite par le Fentanyl et les morphinomimétiques puissants est indissociable de l'analgésie. Cependant, des produits cliniquement très éloignés de la morphine et actuellement en expérimentation ont montré qu'une telle dissociation est possible ...

... Heureux ceux qui pleurent car ils seront de mieux en mieux consolés ...

*

* *

# B I B L I O G R A P H I E


- APPIANI L., BORRONI V. et LAVENEZIA D.

  Bull. Soc. Ital. Biol. Speri, 41, 1330-1965.

- BLOCH A.

  Thèse Doctorat en Médecine - BORDEAUX - 1962.

- BOISSIER J.R.

  Thérapie 17, 519, 1962.

- BOISSIER J.R., SIMON P. et VIARS P.

  Thérapie 20, 51, 501, 1965.

- BOISSIER J.R., VIARS P. et GIUDICELLI J.P.

  Communication au Symposium sur l'anesthésie vigile et subvigile - OSTENDE 1969.
  Anesth. Analg. et Réan. 27, 2, 1970.

- BOISSON P.

  Agressol. 3, 65, 1962.

- BOUYARD P.

  Ann. Anesth. Franç. 7, 183, 1966.
  Ann. Anesth. Franç. IX, 2, av., mai, juin 1968.

- BROWN A.S.

  Anaesthesia 19, 70, 1964.

- BRUNELLI B.

  Arch. Farmacol. Sper. 57, 1934.

- BUCHER K.

  Arch. Ges. Physiol. 245, 537, 1942.

- CHARPENTIER J.

  in : étude neuro-pharmacologique et électrophysiologique du comportement à la douleur chez le Rat.
  Arnette Edit. PARIS 1965.

- CORSEN G. et DEKORNFELD F.S.

  Comparaison of the respiratory depressant effects of phentanyl, phentanyl and dehydrobenzoperidol, and morphine - COLORADO -
  Oct. 25, 27, 1965.
  Anesthesiol. 27, 213, 1966,
  Medical Tribune 7, 22, 1966.

- CREMONESI

  Thèse Doct. Med. SAO PAULO - 1964.

- CREMONESI E., MACHADO LOPEZ E., et SOARES BAIRAO G.

  Rev. Brasil. Anesth. 16, 47, 1966.

DAVIS J.S.

J. Clin. Invest. 6, 187, 1928.

DE BONIS B., CASTRIOTA L. and GUARNERI (Italy)

Depressione Respiratoria da Neurolepto-analgesici
Minerva Anest. 33, 676, 1968

DE CASTRO J. et DUPONT M.

Agressol. 3, 79, 1962

DE CASTRO J. et MUNDELEER P.

Agressol. 3, 7, 1962.

DELIGNE P.

Ann. Anesth. Franç. 7, 45, 57, 1966
MONTPELLIER - Med. 55, 374, 1959

DELINEAU M.A., TRAHAIS R. et SABATHIE M.

Ann. Anesth. Franç. 7, 9, 1966.

DOBKIN A.B. et BYLES P.H.

Acta Anaesth. Scand. 18, 1, 1966.

DOBKIN A.B., KWANG Yi-Lee P., BYLES P.H. et ISRAEL S.L.S.

Brit. J. Anaesth. 36, 694, 1963.

DOBKIN A.B., ISRAEL S.L.S. et BYLES P.H.

Canad. Anaesth. Soc. J. 11, 41, 1964.

DOUTRIAUX J.

Soc. Med. - LILLE - 2, 28, 1962

DOWNES J.J., KEMP R.A., LAMBERTSEN C.J.

J. Pharmacol. 158, 416, 1967.

DRIPPS R.D. et COMROE J.H.

Anesthesiol. 6, 462, 1945.

DU CAILAR J.

Agressol. 1, 529, 1960
Agressol. 3, 45, 1962

DUNDEE J.W.

Brit. J. Anaesth.
26, 357, 1954.
Brit. J. Anaesth. 33, 565, 1961.

EVANS F.T. et GRAY T.C.

in : Modern Trends in Anaesthesia
Butterworths - London - Vol. 3, 1967.

FEFJAR Z., BERGMANN K., FEJFAROVA M. et VALACH A.
Cardiologia 31, 461, 1957

FOLDES F.F., SWERDLOW M., SIKER E.S. et EDDY N.B.
in : Narcotics and Narcotic Antagonists
Edit. C. Thomas - SPRINGFIELD - 1964.

FOLDES F.F., KEPES E.R., KRANFIELD P.P. et SCHIFFMAN H.P.
Anesth. Analg. Cur. 45, 642, 1966

FONTAINE B.
Thèse Doct. Med. - STRASBOURG 1966

FOREST W.H. et BELLEVILLE J.W.
Anesthesiol. 25, 137, 1964.

GALLI-DOUANI P.
Thèse Doct. Med. PARIS 1972

GARDOCKI J.F. et YELNOSKY J.
Etude de quelques unes des actions pharmacologiques du citrate de fentanyl.
Conférence sur l'utilisation du fentanyl et du déhydrobenzopéridol -
Université de Pensylvanie - Sept. 1962
Toxicology and applied pharmacology 6, 48-63, 1964.

GARDOCKI J.F. et YELNOSKY J., KUEHN W.F. et GUNSTER J.C.
Toxi. Appl. Pharmacol. 5, 593, 1964.

GAVEAU T. et VIARS P.
Anesth. Analg. Réa. 23, 927, 1966.

GEMPERLE M.
Der Anaesthesist. 14, 22, 1966.

GOODMAN L.S. et GILMAN A.
in : The pharmacological basis of therapeutics
Mc Millan Co. Edit. N.Y. 1941.

GUNSTER J.C.
Toxi-Appli. Pharmacol., 6, 593, 1964.

HARDY K.A. et HOWELL M.G.
Analgetics Edit. Acad. Press. N.Y. 1965.

HENSDREL W.F.
Der anaesthesist. 14, 21, 1965.

HOUDE R.W. et WIKLER A.
J. Pharmacol. 103, 1951

HOUDE R.W., WIKLER A. et IRWIN S.
J. Pharmacol. 243, 1951.

HUGUENARD P.

Ann. Anesth. Franç. 7, 1, 1966

JACOB

Therapie 17, 505, 1962

JACQUEMOND P., GROLLEAU D. et DU CAILAR J.

Agressol. 4, 553, 1963

JANSSEN,P.A.J., BEERSE (Belgique)

Pharmacologie du R. 4263 fentanyl, utilisation par I.V. en anesthésiologie
BEERSE, 22/1/1962
Communication au 1er Congrès Européen d'Anesthésiologie - VIENNE 1962
Brit. J. Anaesth. 34, 260, 1962

JENKINS A.V. et DAS B.

Anaesth; 21, 51, 1966

KOKKIA N., ELLIOTT H.W. et NAY E.L.

J. Pharmacol. 148, 386, 1965

KORNETZKI J.C.

J. Clin. Physiol. 41, 103, 1954

KRUEGER H.

in : The alkaloïds Chemistry and Physiology
Edit. R.H.F. - Manski Academic Press - N.Y. 1955

LA BARRE J.

Expertise pharmacologique et toxicologique du Fentanyl

LABORIT H.

in : Physiologie et Biologie du Système Neuro-Végétatif au Service de la chirurgie
Edit. Doin - PARIS 1950.

LEVASSEUR-HOFFMANN M.

Thèse Doct. Med. PARIS 1965.

LIM R.K.S.

Anesthesiology - 28, 106, 1967

Mc INTYRE J.W.R., MILLER J.D.M. et CORKERY P.

Canad. Anaesth. Soc. J., 14, 470, 1967.

MANNIC et TRIGOFI L.

Rev. Brasil Anaesthesiol. 14, 239, 1964

MOLY E.

Thèse Med. TOULOUSE 1968.

MORAN O.

Rev. Ecuator Med. Science Biol. 3, 206, 1965.

MOORE J. et DUNDEE J.W.

Brit. J. Anaesth. 33, 1961

MUNDELEER

Agressol. 367, 1962

NILSON E. et JANSSEN P.A.S.

Act. Anaesth. Scand. 5, 73, 1961

ROQUEBERT J., CANELLAS J., DUMARTIN A. et SABATHIE M.

Thérapie 21, 1167, 1966

ROSS, HART E. et WEAVER O.M.

Anesthesiol. 9, 276, 1948

ROUJAS F. et DUCHESNE M.F.

Ann. Anesth. Franç. 7, 213, 1966

SABATHIE M., DANTEC H., CASTEX M., GUERIN J., LAPONDCE L. ET JEGUIN J.

Agressol. 3, 85, 1962

SCHNELER F.W., GROSS E.G. et HOLLAND H.

J. Amer. Pharmacol. Assoc. 38, 1949

SHEPARD N.W.

The application of neuroleptanalgesia in anaesthetic and others pronostics
Edit. PERGAMON Press. OXFORD - 1965

SLONIE

Arch. Roy. Coll. Surg. Engl. 9, 318, 1951

SOKOLOFF L.

Pharmacol. Rev. 11, 1, 1959

SOLLMANN T.

in : A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology
Edit. Philadelphia - SAUNDERS Co. - 1957.

SPOEREL W.E. et CHAN W.S.

Canad. Anaesth. Soc. J. 13, 272, 1966.

STEWART H.C.

Brit. J. Anaesth. 35, 174, 1963

SWERDLOW M.

Lancet, 1, 482, 1957

SWERDLOW M., FOLDES F.F. et SIKER E.S.
Amer. J. Med. Sc. 230, 237, 1955.

THURIES J., CLASS E., DEROSIER J.P., FONTAINE B. et FOUCHER E
Ann. Anesth. Franç. 7, 25, 1966.

VIARS P.
XVIIIème Congrès d'A.A.R. - LA BAULE 1968.

VIARS P. et T. GAVEAU
Ann. Anesth. Franç. 6, 645, 1965

VOGT M.
J. Physiol. 123, 451, 1954

VOURC'H G, et ARFELD G.
Règles générales de prescription des analgésiques centraux en milieu chirurgical
Anesth. Analg. Réan. 2, 26, 1969

VOURC'H G. , DE CASTRO J., GAUTHIER LAFAYE J.P., GIUDICELLI JF et VIARS P.
Les analgésiques et la douleur - 1971

WIKLER A.
Pharmacol. Rev. 2, 435, 1950

WINCKLER Cl.
Act. Inst. Anesth. 12, 217, 1963

WINTER C.A. et FLATAKER L.
J. Pharmacol. 103, 92, 1951

WITEMBERG H.
Ann. Anesth. Franç. 7, 55, 1966

WOLFF H.G., HARDY J.D. et GOODEL H.
J. Clin. Invest. 20, 63, 1941

ZATTONI J. et GUNTER F.
Fentanyl et système nerveux central - Minerva Anesthesiologica 31, 347, 1965.

*
* *